Aus dem Institut für Veterinär-Parasitologie der
Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. J. Boch

Untersuchungen an Meerschweinchen über die Wirkung von Promintic und Ruelene auf Larven von Trichinella spiralis und Toxocara canis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Brigitte Janitschke, geb. Zöllner
Tierärztin aus Neukirch/Lausitz

Berlin 1962
Journal Nr. 381

Aus dem Institut für Veterinär-Parasitologie der
Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. J. Boch

Untersuchungen an Meerschweinchen über die Wirkung von Promintic und Ruelene auf Larven von Trichinella spiralis und Toxocara canis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Brigitte Janitschke, geb. Zöllner
Tierärztin aus Neukirch/Lausitz

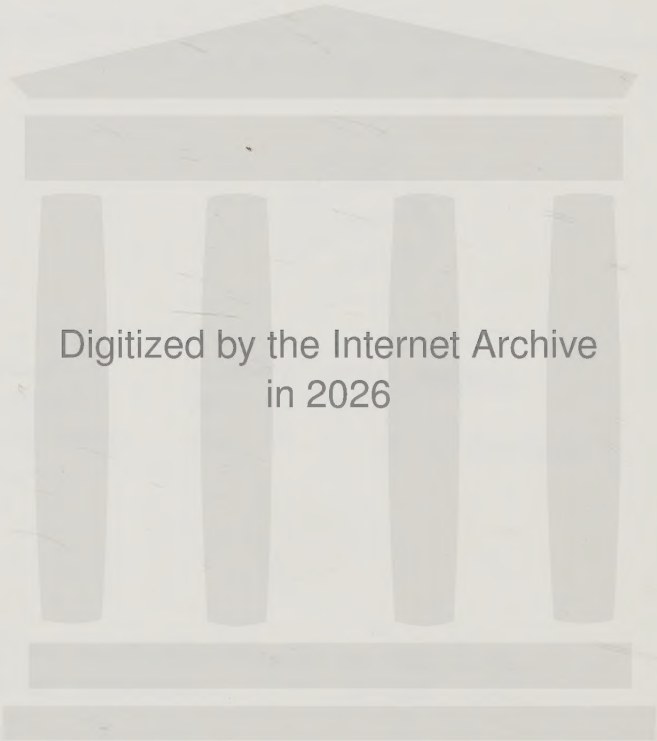
Berlin 1962
Journal Nr. 381

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen
Fakultät der Freien Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. L. Felix Müller
Referent: Prof. Dr. J. Boch
Korreferent: Prof. Dr. Dr. Dr. G. Schützler

Tag der mündlichen Prüfung: 19. VII. 1962
Tag der Promotion: 19. VII. 1962

Meinen lieben Eltern


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546822_0046

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung..... 2
II. Literaturbesprechung..... 3
a)Anthelminthika mit larvizider Wirkung..... 3
b)Wurmwirksamkeit von Promintic und Ruelene.... 8
c)Entwicklung von Trichinella spiralis und Toxocara canis im Meerschweinchen..... 15
III. Eigene Untersuchungen..... 18
A. Material und Methodik..... 18
B. Ergebnisse..... 22
1.)Versuche mit Promintic..... 22
a)gegen Trichinella spiralis..... 22
b)gegen Toxocara canis-Larven..... 26
2.)Versuche mit Ruelene..... 30
a)gegen Trichinella spiralis..... 30
b)gegen Toxocara canis-Larven..... 33
IV. Besprechung der Ergebnisse..... 36
V. Zusammenfassung..... 39
VI. Literaturverzeichnis..... 40
Lebenslauf..... 45

I. Einleitung

Seit Jahren verfolgt man in der Erforschung von Therapiemöglichkeiten bei Parasitosen neue Ziele. Es gilt nicht mehr Mittel gegen nur eine bestimmte Parasitenart, sondern möglichst gegen eine Vielzahl von Schmarotzern (Breitspektrum-Antiparasitika) zu finden. Liegt doch meist eine komplexe Besiedlung vor. Ferner sollen moderne Anthelminthika nicht nur die geschlechtsreifen Würmer abtreiben, sondern gleichzeitig die in den verschiedenen Körperorganen wandernden und sich entwickelnden Wurmlarven abtöten; denn gerade diese Entwicklungsstadien sind meist die Ursache der akuten Wurmerkrankungen mit hochgradigen klinischen Symptomen. Wurmlarven sind aber mit den bisherigen Wurmmitteln kaum zu beeinflussen. Leider halten manche von der pharmazeutischen Industrie angebotenen larviziden Mittel einer entsprechenden Nachprüfung ihrer tatsächlichen anthelminthischen Wirkung nicht stand.

Mir wurde die Aufgabe gestellt, die larvizide Wirkung des 2-(β-methyloxyethyl)pyridin) =Methyridin (Promintic) sowie des Phosphorsäureester-Präparates Ruelene an experimentell mit Trichinen bzw. mit Toxocara canis-Larven infizierten Meerschweinchen zu untersuchen. Die an einer größeren Anzahl von kleinen Versuchstieren erzielten Ergebnisse sollten als Grundlage für später im Institut geplante Versuche an Schafen mit unterschiedlichem Magen- und Darm- und Lungenwurmbefall dienen. Gleichzeitig sollten sie einen Beitrag zur Aufdeckung trichinellen-wirksamer Stoffe darstellen.

Herrn Prof. Dr. J. Boch danke ich sehr für die Überlassung des Themas und die mir zuteil gewordene Unterstützung. Dank gilt auch Herrn Dr. Hörchner und Herrn Dr. Rommel vom hiesigen Institut für ihren Rat.

II. Literaturbesprechung

a)Anthelminthika mit larvizider Wirkung

Als Mittel mit larvizider Wirkung gelten vor allem die Phosphorsäureester.Sie werden als systemische Antiparasitika von der Körperoberfläche,von der Subkutis oder vom Muskelgewebe absorbiert und gelangen auf dem Blutweg in alle Organe und Gewebe.Gewisse Schwierigkeiten in ihrer Anwendung bestehen einerseits im schwankenden Blutspiegel und andererseits in ihrer relativ hohen Toxizität.RADEFF (1960) fand bei Untersuchungen über den Absorptionsgrad von P 32-markierten Phosphorsäureestern trotz "anscheinend gleichförmiger Behandlung" einen unterschiedlichen Blutspiegel.Dieser hat aber nicht nur im Hinblick auf die anthelminthische Wirkung Bedeutung,sondern auch für die Toxizität.So wurden Nachhandlähmung,Inappetenz,Diarrhoe und andere Verdauungsstörungen beobachtet.

Ein allseits bekanntes Mittel aus dieser Reihe ist das Neguvon (0,0 dimethyl 2,2,2 trichloro 1-hydroxymethylphosphonat),das in der Dasselbekämpfung durch die sichere Abtötung der Wanderlarven eine große Bedeutung erlangt hat.Seine anthelminthische Wirkung prüften SCHOOP und LAMINA (1959) an 20 Mäusen,die mit Trichinella spiralis infiziert worden waren.Sie behandelten bis spätestens zum 6. Tag p.i. und erzielten gute Erfolge. Sie erfaßten in dieser Behandlungszeit aber nur Darmtrichinen,die larvizide Wirkung mutmaßten sie aus Beobachtungen bei einem Tier,welches zwischen dem 5. und 7. Tag p.i. behandelt wurde.Da sie nur 150 Trichinen fanden,folgerten sie,daß es möglicherweise auf Wandertrichinen wirkt.DICKEL (1961) untersuchte an 202 künstlich mit Trichinella spiralis infizierten Mäusen die larvizide Wirkung von Neguvon.Um die intraabdominale Dosis von 4 mg auf 12 mg pro Maus mit 20-30 g Kgw zu erhöhen, injizierte er subcutan ein Antidotgemisch aus PAM Bayer und Atropinum sulfuricum.Er erhielt bei den Tieren Trichinenfreiheit,die bis zum 11. Tag p.i. jeweils an 5 Tagen behandelt wurden.Später behandelte Tiere zeigten

einen Befall von 13,3% gegenüber den Kontrollen.Durch zehntägige Behandlungen wurden auch abgekapselte Trichinen abgetötet.Der noch verbliebene Befall lag unter 1,7 %.ECKERT und STÖBER (1962) prüften unter anderem auch Neguvon ,in einer Dosierung von 30 mg/kg in den Labmagen injiziert,auf seine larvizide Wirkung.Bei 63 natürlich infizierten Kälbern und bei 25 künstlich mit 60.000 Trichostrongylidenlarven (10% Haemonchus,19% Ostertagia,11% Trichostrongylus,58 % Cooperia,1,5% Oesophagostomum,0,5% Bunostomum) infizierten Kälbern stellten sie gegenüber 4 Kontrolltieren fest,daß Neguvon unreife Stadien von Haemonchus zu 90% abtötet.Auch auf Trichostrongylus axei-Larven war eine gute Wirkung zu verzeichnen.Nur gering war der Effekt gegen Jugendstadien von Cooperia,während Ostertagia-Larven überhaupt nicht beeinflußt wurden.Die Ergebnisse erhielten sie durch die Bestimmung der Eizahl pro Gramm Kot und durch die Wurmzahlen bei geschlachteten Kälbern.

Von dem Phosphorsäureester-Präparat Bayer 21/199 (0,0 diethyl O-(3 chloro-4-methyl-7-coumarinyl phosphorthioat) fanden LEVINE,KLECKNER,IVEY'S und SOMER (1956) bei in vitro-Versuchen eine larvizide Wirkung sowohl gegenüber kleinen Strongyliden (95% der Versuchsmaterials) als auch gegenüber Strongylus sp. (5% des Versuchsmaterials).Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen großen und kleinen Strongyliden.Dagegen konnten KELLEY und MARSH (1960) eine larvizide Wirkung bei Ascaris suum nicht bestätigen.Sie infizierten 14 etwa 2 Wochen alte Ferkel mit je 50.000 Ascaris-Eiern und behandelten davon 5 Tiere an 5 aufeinander folgenden Tagen mit 12,5 mg/kg Bayer 21/199 oral in einem frühen Stadium der Infektion.Bei der mikroskopischen Auszählung von Lungen- und Lebersuspensionen war jedoch keine Verminderung der Larvenzahl zu beobachten.

KELLEY und MARSH (1960) prüften gleichzeitig das Phosphorsäureester-Präparat Ronnel (0,0-dimethyl 0,2,4, 5-trichlorophenylphosphorthioat) in einer Dosierung von 50 mg/kg.Genau wie bei Bayer 21/199 wurde auch hier kein Rückgang der Larvenzahl festgestellt.

Weiterhin untersuchten LEVINE,KANTOR und TAYLOR (1958) 173 organische Phosphorverbindungen in vitro auf ihre Wirksamkeit gegen Pferdestrongylidenlarven. 69 davon besaßen eine Nematoden abtötende Wirkung. Bei diesen Versuchen wurde frischer,Strongylideneier enthaltender Kot mit den zu prüfenden Substanzen versetzt und nach einer Woche auf Larven untersucht.

Unter Anwendung der gleichen Technik untersuchten KANTOR,LEVINE und TAYLOR (1959) 42 Karbaminsäure-Derivate. Es zeigten sich 9 von 25 Karbamaten,3 von 4 Karbamylderivaten,keines von 4 Karbaminen und 4 von 9 Dithiokarbamaten als wirksam gegenüber Pferdestrongylidenlarven. Freilich gestatten derartige in vitro-Versuche allein keine endgültige Aussage über die Larvizität. Diese muß erst durch nachfolgende in vivo-Versuche bestätigt werden.

Eine vielseitige Anwendung bei der Behandlung von Parasitosen haben ferner die Piperazine gefunden. Sie wirken nach übereinstimmenden Mitteilungen von einer Reihe von Autoren sehr gut auf geschlechtsreife Askariden. Davon ausgehend wurden sie auch auf ihre larvizide Wirkung untersucht. BROWN und CHEN (1955) fanden,daß Piperazinhydrochlorid schwach gegen Wanderlarven von Ascaris suum wirkt. Sie behandelten 56 Mäuse oral mit 50-500 mg/kg vor und nach der Infektion mit 5.000 embryonierten Ascaris-Eiern. Im Vergleich mit 49 Kontrollen stellten sie fest,daß die Einwanderung der Larven in das Blut und in die Lunge verhindert wurde. Die Verfütterung von Piperazinhydrochlorid nach dem Einwandern der Larven ins Blut blieb ohne Erfolg. BEHRENS (1957) fand bei Schweinen keine Wirkung des Piperazinadipat auf wandernde Larven von Ascaris suum. Er behandelte 112 Schweine in einer Dosierung von 250 mg/kg. Nach 3-4 Wochen konnte er bei Kotuntersuchungen keine Askarideneier mehr finden,während 7-8 Wochen p.i. wieder eine Ausscheidung von 19% vorkam. Daraus folgerte er,daß die auf Körperwanderung befindlichen Larven durch die Behandlung nicht erfaßt wurden. Daß BROWN und CHEN (1955) entgegen den Erfahrungen von BEHRENS (1957) eine geringe Wirkung gegen Ascaris suum feststellten,kann an der höheren Dosierung,

der künstlichen Infektion und an der Artverschiedenheit der Versuchstiere liegen. Bei der Versuchsanordnung von BEHRENS (1957) ist trotz der 19%igen Eiausscheidung nach 7-8 Wochen eine geringe Larvizidie nicht auszuschließen. WARDA (1959) untersuchte die Wirkung von mehreren Piperazinzubereitungen gegen Trichinen. Piperazinhydrat in Verbindung mit Magnesiumoxyd (300 mg Piperazin + 20 mg MgO) wurde 253 weißen Mäusen gegeben. Die Behandlung erfolgte vom 2.-8. Tag p.i. und vom 8.-13. Tag p.i. Dabei kam es einmal zu einer Abnahme der Larvenzahl von 84%-97%,das andere Mal zu einem Rückgang von 58,1%. Diese Verminderung der Larvenformen beim zweiten Behandlungstermin führt er auf das Zugrundegehen der Darmtrichinen zurück. Dagegen konnte KUŹMICKI (1962) nicht einmal diese indirekte Wirkung bestätigen. Er behandelte die weißen Mäuse vom 8.-12. Tag p.i. mit Piperazinadipat (600mg/kg).Dabei nahmen die männlichen Würmer um 60,7% ab,während die Weibchen um 338,9% und die Larvalformen im Diaphragma um 65,2% gegenüber den Kontrollen zunahmen. Neben dem Piperazinadipat gab er den Versuchstieren noch je 0,5mg Cortison zwischen dem 8.und 28. Tag p.i. Die unterschiedlichen Ergebnisse können auf die verschiedenen Piperazinverbindungen und-dosierungen zurückzuführen sein.

Hetrazan (1-diethylcarbamyl-4-methylpiperazin hydrochlorid) wurde von OLIVER-GONZALES und HEWITT (1947) gegen Wanderlarven der Trichinen bei der weißen Ratte erprobt. Sie verabreichten das Mittel 24 Stunden p.i. 3x täglich über 5-10 Tage (200mg/kg). Es reduzierte die Zahl der Darmtrichinen und damit auch die Zahl der später auftretenden Muskeltrichinen. Über eine echte larvizide Wirkung kann bei dieser Versuchsanordnung jedoch keine Aussage gemacht werden,da das Hetrazan schon 24 Stunden p.i. auf die Darmformen einwirkte (Trichinen werden schon nach 2 Tagen im Darm geschlechtsreif).

ARNOUR und Mitarb.(1961) stellten eine larvizide Wirkung bei Oxfendazolphtoat fest.Sie infizierten 16 etwa 4-8 Monate alte Zebukälber mit 18.530 gemischten infektiösen Larven (2150 Haemonchus,5170 Cooperia,1890 Bunostomum phlebotomum,1810 Trichostrongylus axei,7470 Oeso-

phagostomum radiatum). Behandelt wurden die Tiere am 7., 14. und 28.Tag p.i.,bis zum 77.Tag p.i. wurde die Eizahl im Kot bestimmt. Als Kontrolle zur Kotuntersuchung wurde die Hälfte der Kälber in jeder Gruppe geschlachtet und die Wurmzahl im Darm bestimmt. Es erwies sich dabei eine Wirkung des Mittels gegen 5.Larvenstadien von Haemonchus und Oesophagostomum radiatum und gegen die 4.Larvenstadien von Cooperia sp. Geringer war die Wirkung gegenüber 5.Larven von Trichostrongylus axei und 4.Larven von Oesophagostomum radiatum.

Thiabendazol (2-(4'- Thiazolyl)-benzimidazol) wurde von CUCKLER (1961) an Schafen erprobt. Es wirkt in der Hauptsache gegen Strongyloidea,Ascaroidea und Trichinelloidea. In 8 Kontrolltieren befanden sich 5700 Würmer von 11 verschiedenen Arten. Bei den behandelten Tieren führte eine einmalige orale Gabe von 12,5mg/kg,25mg/kg bzw.50mg/kg zu einer Abnahme der Wurmzahl um 80;86 bzw.98%. Es wurde auch ein großer Teil jugendlicher Formen abgetrieben. EGERTON (1961) bestätigte die vermizide und larvizide Eigenschaft von Thiabendazol an Mäusen und Schweinen.Die Mäuse wurden mit 100.000 embryonierten Ascaris-Eiern infiziert,die durchschnittliche Mortalität betrug 60% in 10 Tagen. Bei Gabe der Substanz einen Tag vor und 9 Tage nach der Infektion kam es zu einem leichten bis deutlichen Rückgang der Mortalität. Die Schweine wurden mit 180.000 embryonierten Ascaris-Eiern infiziert. Die Behandlung erfolgte 4 Tage vor und 10 Tage nach der Infektion. Bei der später durchgeführten Sektion ergab sich ein Rückgang der pathologischen Veränderungen in Leber und Lunge im Vergleich zu den Kontrolltieren. Begrenzte Untersuchungen zeigten,daß Thiabendazol bei experimentell mit Stephanurus dentatus infizierten Schweinen die Leber vor pathologisch anatomischen Veränderungen schützt.Eine komplette Hemmung der embryonalen Entwicklung von Ascaris-Eiern fand er bei in vitro-Versuchen. ALICATA (1961) konnte jedoch die Wirkung gegen Stephanurus dentatus bei Kaninchen nicht bestätigen. Er infizierte mit je 2000 Larven und behandelte die Versuchstiere 4 Tage vor und bis 10 Tage nach der Infektion mit 50mg/kg und 150mg/kg.

Bei der Tötung ungefähr einen Monat p.i. sah er keinen bemerkenswerten Unterschied bei den behandelten Tieren. Die verschiedenen Ergebnisse können durch die beiden Tierarten oder durch ungleiche Dosierungen bedingt sein.

Dithiazanin erwies sich nach GUERRERO und Mitarb.(1960) als wirksam gegen Strongyloides stercoralis-Larven des Menschen. Ebenso verabreichte KUŹMICKI (1962) 24 weißen Mäusen Dithiazanin in Verbindung mit Cortison in einer Dosierung von 5 mg/kg [illegible] 8.-12. Tag nach der Infektion mit Trichinella spiralis.Bei der Tötung am 29. Tag p.i. war ein Rückgang der männlichen Würmer um 71,4 %,der weiblichen um 50 % und der Larven in der Muskulatur um 70,7 % im Vergleich zu den 36 Kontrolltieren zu verzeichnen.Die Verminderung der Larvenzahl führt er aber auch hier auf die Wirkung gegen die Intestinalformen zurück.BRODY und WUEST (1961) berichten über die Wirkung von Dithiazanin-Jodid auf wandernde Askaridenlarven beim Schwein.Die Substanz wurde in einer Menge von 0,04 % dem Futter zugesetzt.Bei der Sektion künstlich infizierter Ferkel wurden weder Larven im Darm,noch Veränderungen in der Lunge festgestellt.Auch die Futteraufnahme war trotz starker Infektion nicht vermindert.Die durch wandernde Larven hervorgerufenen Leberveränderungen konnten aber durch Dithiazanin nicht verhindert werden.

Teilweise wurde in der Literatur auch dem Hygromycin B eine larvizide Wirkung zugesprochen.KELLEY und OLSEN (1959) konnten jedoch in Versuchen an künstlich mit Ascaris suum infizierten Schweinen nachweisen,daß es keine Larven abtötet,sondern nur deren Wachstum verzögert.

b)Wurmwirksamkeit von Promintic und Ruelene

Promintic (WZ der Firma Imperial Chemical Industries Limited),in Deutschland von der Firma Cela unter dem Namen Dekelmin in den Handel gebracht,ist chemisch ein 2-(β-methoxyethylpyridin) =Methyridin.Es wird als 90 prozentige Lösung geliefert und in einer Dosierung von 200 mg/kg subcutan oder intraperitoneal empfohlen.Über die

pharmakologische Wirkung dieser Substanz gibt BROOME (1961) an,daß es bei oraler Verabreichung zu einer größeren Konzentration im Vorderdarm (Maus-Magen,Schaf-Rumen bis Abomasus) gegenüber den hinteren Darmteilen kommt.Die dabei auftretende anthelminthische Wirkung ist, wie in vitro-Versuche ergaben,vom ph abhängig.In einer Dosierung von 200 mg/kg bei einem ph von 3 zeigt Promintic keine Wirkung.So erklärt sich auch seine geringe Wirkung im Abomasus.Im Gegensatz dazu ist bei der subcutanen Applikation die Konzentration im Dünn- und Dickdarm wesentlich höher.Zusammenhänge zwischen der Darm- und Blutkonzentration waren sowohl bei oraler als auch subcutaner Applikation festzustellen.Die Konzentration im Darm war in jedem Falle höher als im Blut. Der Übergang der Substanz vom Blut in den Darm bewirkt ein breites Wirkungsspektrum,da auch Würmer,die in die Mucosa eingebettet sind,angegriffen werden(BROOME 1961).

Nachdem Promintic 1961 auf den Markt gebracht wurde, untersuchten eine Anzahl Forscher diese Substanz auf ihre Wirksamkeit,insbesondere gegen Magen-Darmwurmbefall beim Rind und Schaf.Alle Untersucher gaben als optimale Menge 200 mg/kg,in der Mehrzahl der Fälle wurde es subcutan verabreicht.Lediglich SWARBRICK (1961) wandte es intraperitoneal an,die Substanz wurde gut vertragen. Leichte lokale Reaktionen an der Impfstelle nach subcutaner Applikation wurden von GROVES (1961),HAMILTON (1961) und MACRAE (1961) beobachtet.THORPE (1962) hat diese näher untersucht,das applizierte Mittel bestand aus 90 % Methyridin,10 % H_2O und 0,1 % Hydroxylamin.Er injizierte in die Flanke von Ratten subcutan 1 g/kg über 7 Tage.In einer weiteren Versuchsreihe spritzte er einmal 200 mg/kg und einmal 800 mg/kg.Die Ratten wurden am 8. Tag p.i. getötet.Bei einer Gabe von 1 g/kg über 7 Tage fand er am 1. und 2. Tag p.i. ein Ödem,wobei histologisch eine Koagulationsnekrose der Haut zu sehen war,besonders bei einer Dosierung von 800 mg/kg. Wenn das Mittel niedriger dosiert wurde,traten dieselben Veränderungen auf,nur in einer geringeren Ausdehnung.Am 4. Tag p.i. kam es zu einer Ulzeration,die bis zum 16. Tag p.i. durch Granulation ausheilte.Bei seinen

Versuchen fand THORPE (1962) eine viel stärkere Reaktion bei Ratten als bei Wiederkäuern.Eine kumulativ toxische Wirkung war nicht festzustellen.

Eine sichere Wirksamkeit von Promintic,auch bei schweren Parasitosen,fanden GROVES (1961),HAMILTON (1961) und WALLEY (1961).Letzterer beobachtete,daß eine bemerkenswerte klinische Besserung mit dem Aufhören des Wurmabganges und der Wiedererlangung des Appetits innerhalb von 48 Stunden eintritt.Er untersuchte 491 Schafe und 435 Rinder,davon 400 Schafe und 111 Rinder auch postmortal.Bei einer Dosierung von 200 mg/kg wurden Ostertagia,Trichostrongylus,Cooperia und Nematodirus im Dünndarm und Trichuris im Blind- und Dickdarm abgetrieben. Es war auch eine bemerkenswerte Wirksamkeit gegen nicht geschlechtsreife Würmer festzustellen.Geprüft wurde dies an den Wurm- und Eizahlen vor und nach der Schlachtung. Beispielsweise kam es beim Schaf zu einem Rückgang der Jugendstadien im Dünndarm von 34 % - 100 % und im Abomasus von 86 % - 95 %.HAMILTON (1961) behandelte 27 natürlich infizierte Rinder.Die Wirkung von 200 mg/kg Promintic subcutan prüfte er an der Nematodeneizahl und am klinischen Befinden.Er erzielte gute Erfolge gegen Nematodirus,Trichostrongylus und Ostertagia.In zwei Fällen waren leichte lokale Reaktionen zu beobachten.GROVES (1961) untersuchte über 3.000 natürlich infizierte Rinder und Schafe,indem er die Eizahlen,postmortal aber auch die Wurmzahlen bestimmte.In der empfohlenen Dosierung wirkte Promintic gut gegen Ostertagia,Trichostrongylus,Nematodirus und Cooperia.Beim Schaf beobachtete er eine 100 prozentige Abtreibung von Trichostrongylus axei,eine Aktivität gegen Lungenwürmer ist möglich.Bei einem Tier wurden postmortal 19 Tage nach der Behandlung keine Lungenwürmer gefunden.

Versuche an 80 natürlich infizierten Lämmern machten GRACEY und HERR (1961).Sie bewerteten die Wirkung von 200 mg/kg Promintic gegen Nematodirus,Trichostrongylus, Strongyloides,Cooperia,Haemonchus und Bunostomum an der Eizahlabnahme.Während bei den 40 Kontrolltieren zwischen 500 bis 600 Eier im Kot waren,hatten die behandelten

Tiere nach 5 Tagen weniger als 100 Eier im Gramm Kot.14 Lämmer (6 Kontrolltiere,8 behandelte) wurden geschlachtet und die Wurmzahl bestimmt.Bei den Kontrollen fanden sie 6000,bei den behandelten nur 412 Würmer im Durchschnitt.Cooperia,Haemonchus und Bunostomum wurden gänzlich abgetrieben.YOUNG (1961) behandelte 31 natürlich infizierte Kälber und über 400 Schafe subcutan in der empfohlenen Dosierung.Bei den Schafen betrug der Rückgang der Eizahlen bei Strongyloides 77,5 % und 100 % bei Nematodirus.Bei den Rindern befanden sich vor der Behandlung 7700 Strongylideneier und 1300 Nematodiruseier im Kot,nach der Behandlung wurden keine mehr ausgeschieden.MACRAE (1961) berichtet über schwere Parasitosen in drei Schafherden und bei 57 Rindern.Bei 45 Lämmern war ein deutlicher Rückgang der Wurmeizahlen vorhanden.Beim Rind kam es zu einer Abnahme der Nematodeneizahl von 95 %.7 Tage nach der Behandlung mit 200 mg/kg waren auch keine Lungenwurmlarven mehr im Kot festzustellen.

Vergleichend wurden Promintic,Ruelene und Neguvon von WATT und Mitarb. (1961) auf ihre Wirksamkeit geprüft.Bei 41 Rindern mit über 1500 Eiern pro Gramm Kot ging die Eizahl auf 400 und weniger zurück.ECKERT und STÖBER (1962) spritzten 200 mg/kg Promintic in den Labmagen eines Rindes und fanden eine gute Wirkung gegen Trichostrongylus,Ostertagia,Cooperia,Haemonchus,Oesophagostomum und Bunostomum.BROOME und GREENWALGH (1961) stellten fest,daß Promintic bei Mäusen gegen nicht geschlechtsreife Formen von Nematospiroides dubius und Nippostrongylus muris wirkt.

In allen besprochenen Veröffentlichungen wurde eine ausgezeichnete Wirkung des Mittels gegen Trichostrongyliden bestätigt,aber außer bei WALLEY (1961) findet man keine exakten Angaben über eine Larvizidie.Die anthelminthische Wirksamkeit wurde größtenteils an dem Rückgang der Ei- oder Wurmzahlen bestimmt.Hierbei läßt sich jedoch keine genaue Aussage über einen Effekt auf nichtgeschlechtsreife Würmer machen.

Ruelene (WZ der Dow Chemical Company) ist chemisch 4-tertbutyl-2-chlorophenyl-methylphosphoramidat.Es wird in einer Dosierung von 150 mg/kg empfohlen.Die gebrauchsfertige Lösung kann auf die ungeschorene Rückenhaut entlang der Mittellinie gegossen werden.RADELEFF (1960) berichtet von Ruelene,daß es aus einem anderen Phosphorsäureester (Dowco 109) entwickelt wurde,der bei der Absorption in seinen Phosphat- und seinen Kohlenwasserstoffanteil zerlegt wurde.Meist sind die Abbauprodukte von Phosphorsäureestern toxischer als ihre Ausgangsstoffe,und es entstehen bei sehr hohen Dosierungen bei den behandelten Tieren zwei Typen von Vergiftungen.Bei Dowco 109 ist dies nicht der Fall,sein Phosphatanteil ist nur wenig toxischer und diesen bezeichnete man als Ruelene.TIEMERMANN und Mitarb. (1961) fanden,daß das Ruelene bei oraler Gabe an Schafe schnell resorbiert wird.Die Abbauprodukte werden größtenteils durch den Harn ausgeschieden.24 Stunden nach der Gabe von 50 mg/kg wurden 52 % der Abbauprodukte im Harn und 4 % im Kot festgestellt.Einige dieser Stoffe wurden aus verschiedenen Wurmarten isoliert,deren Wirte 6-24 Std. nach der Behandlung geschlachtet worden waren.20 Schafe wurden mit 121,5 mg/kg in drei verschiedenen Zubereitungsformen behandelt.5 Schafe dienten als Kontrolltiere. Bei der Untersuchung des Verdauungstraktes nach 5 Tagen war eine gute Wirkung gegen Haemonchus,Trichostrongylus, Ostertagia und Trichuris,jedoch keine gegen Nematodirus und Moniezia festzustellen.

DOUGLAS und BAKER (1959) wandten Ruelene bei natürlich infizierten Schafen in einer Dosierung von 200 mg/kg an.Es zeigte eine hohe Wirkung gegen Ostertagia,Nematodirus,Trichostrongylus axei und Tr. vitrinus.Eine etwas geringere Wirkung war gegen Tr. colubriformis vorhanden.Vorläufige Versuche hatten gezeigt,daß Ruelene auch gegen nicht geschlechtsreife Nematoden wirkt.Bei den Untersuchungen am Schaf,die der Veröffentlichung zugrunde lagen,konnte dies jedoch nicht bestätigt werden. Versuche an 15 künstlich mit 50.000 - 80.000 Cooperia-Larven infizierten Kälbern machte ALICATA (1960).Die

Tiere erhielten oral 35 mg/kg Ruelene.Nach 4 Tagen wurden die Kälber geschlachtet und die Wurmzahl im Darm bestimmt.Der Rückgang von Cooperia punctata betrug 99,7%. WATT und Mitarb. (1961) erprobten Ruelene oral in einer Dosierung von 40-60 mg/kg an Rindern.Bestimmt wurde die Wirkung an der Eizahl.Vor der Behandlung waren mehr als 1.500 Eier im Gramm Kot,danach weniger als 400. 30 Lämmer wurden von GALVIN und Mitarb. (1960) mit 100 mg/kg behandelt.Es wurden viele Magen-Darmwürmer abgetrieben.Die Ei- und Wurmzahlen dienten als Beweis dafür.

GIBSON (1961) wandte Ruelene oral in einer Dosierung von 75 mg/kg bei Schafen an.Die Tiere waren mit 8.000 Larven von Haemonchus contortus künstlich infiziert und nach 4 Wochen behandelt worden.Nach der Tötung wurden die Wurmzahlen im Vergleich zu den Kontrollen bestimmt.Die 16 behandelten Schafe enthielten insgesamt 1500 Würmer, demgegenüber die 4 Kontrollen 17.400.Dies entspricht einer 91 prozentigen Wirkung.Auch LANDRAM und SHAVER (1961) fanden einen guten Wirkungseffekt von oral gegebenem Ruelene in einer Dosierung von 40 mg/kg beim Schaf und 75 mg/kg beim Rind (mehrere 100 Tiere) gegen gastrointestinale Parasiten.HERLICH und Mitarb. (1961) verabreichten 10-60 mg/kg Ruelene oral an Rinder und auch 75 mg/kg lokal als Emulsion.Die Wirkung wurde an den abgetriebenen und nach der Tötung noch im Darm vorhandenen Würmern geprüft.Bei 40 mg/kg werden Haemonchus placei,Cooperia punctata,Oesophagostomum radiatum,bei 60 mg/kg Ostertagia sp.,Trichostrongylus axei und Tr. colubriformis abgetrieben.Die lokale Behandlung mit 75 mg/kg zeigte eine unregelmäßige Wirkung gegen Cooperia punctata,C. oncophora und Oesophagostomum radiatum,eine geringe Wirksamkeit gegen Ostertagia ostertagi und Trichostrongylus axei.10-50 mg/kg Ruelene oral wurden ohne toxische Reaktionen vertragen.Bei einem Tier mit 60 mg/kg traten 6 Stunden nach der Behandlung verstärkter Tränenfluß und Teilnahmslosigkeit auf.Zwei andere Tiere litten nach dem 2. und 3. Behandlungstage an Durchfall.Bei örtlicher Anwendung traten keine toxischen Zeichen auf.

DRUDGE und Mitarb. (1961) prüften die Wirkung von Ruelene gegen gastrointestinale Parasiten nur an den Eizahlen.431 natürlich infizierte Rinder wurden mit 44 mg/kg oral behandelt.Bei 15 Tieren kam es zu einem Rückgang von 97 %,gegenüber 13 % bei 8 Kontrolltieren (Haemonchus, Oesophagostomum,Bunostomum,Nematodirus,Strongyloides und Trichuris).BROWN und RIPPER (1960) untersuchten den Kot von 230 Rindern vor der Behandlung,sowie 6,14 und 35 Tage danach.Sie fanden bei einer Dosierung von 25 mg/kg eine Hemmung der Nematodeneiproduktion,die mindestens 35 Tage anhält.BROWN (1962) stellte bei seinen Untersuchungen Vergleiche von Ruelene und Phenothiazin an.Er verwendete Ruelene als benetzbares Pulver mit einem Wirkstoffgehalt von 25 % und applizierte oral 125 mg/kg. 423 Lämmer wurden behandelt,von 20 Tieren während der Behandlung und 7 - 9 Tage danach der Kot gesammelt und die Eizahlen von Trichostrongylus und Nematodirus bestimmt.Ruelene hatte eine bessere Wirkung gegen Trichostrongylusarten als Phenothiazin.Beide sind unwirksam gegen Nematodirus.Bei 79 Ruelene-Tieren war eine Abnahme von 62,6 %,bei 83 Phenothiazin-Tieren eine Abnahme von 47,4 % zu verzeichnen.

ENIGK und ECKERT (1962) erprobten die Wirksamkeit von Ruelene an 38 Lämmern und 6 Kälbern,die künstlich infiziert waren,sowie an 28 natürlich infizierten Schafen. Die Ergebnisse errechneten sie aus der Eizahl vor und nach der Behandlung,aus den Wurmzahlen nach der Schlachtung und außerdem züchteten sie aus Kotkulturen 3. Larven,die auf die Eizahl umgerechnet wurden.125 - 200 mg/kg der Substanz oral zeigten einen guten anthelminthischen Effekt gegen Haemonchus,Ostertagia,Cooperia und Trichostrongylus-Arten.Eine ungenügende Wirkung war bei Trichostrongylus axei und bei Dickdarmstrongyliden zu verzeichnen.Vergleichende Versuche mit Phenothiazin ergaben etwa denselben Effekt.Ruelene wirkt besser auf Cooperia,Phenothiazin treibt mehr Trichostrongylus axei ab.

Die toxische Schwellendosis von Ruelene bestimmten WEIDENBACH und Mitarb. (1962).Das Mittel wurde oral und dermal bei Schafen,Ziegen und Rindern angewandt.Bei 14

Schafen wurden 150 mg/kg oral als scheinbar äußerste verträgliche Dosis bestimmt.Bei 200 mg/kg erkrankte 1 von 3 Schafen an abdominalen Schmerzen,Dyspnoe,Schwäche und Apathie.Eine von 14 Ziegen reagierte bei 150 mg/kg mit Durchfall und Schwäche.Bei einer Dosierung von 100 mg/kg oral zeigten 2 von 10 Rindern verstärkten Speichelfluß und ein gestörtes Allgemeinbefinden.4 von 5 Kälbern erkrankten bei 50 mg/kg an Hyperemesis,Speicheln und Schwäche.Bei der äußerlichen Anwendung mit einer 5 prozentigen Suspension zeigten 3 von 10 Schafen leichten Durchfall, ebenso 2 von 6 Ziegen bei einer 2,5 prozentigen Suspension und 3 Kälber bei einer 2 prozentigen Suspension.Bei 10 Rindern,die wöchentlich über 16 Wochen mit einer 0,5 prozentigen Emulsion besprüht wurden,waren keine toxischen Zeichen zu bemerken.

Keine Wirkung gegenüber Nematodirus fanden TIMMERMANN und Mitarb. (1961),während DOUGLAS und BAKER (1959) und DRUDGE (1961) gute Ergebnisse gegen diesen Nematoden erzielten.Die verschiedenen Effekte liegen wahrscheinlich an der unterschiedlichen Bestimmungsmethode.Während TIMMERMANN und Mitarb. (1961) die Ei- und Wurmzahlen bestimmten,begründen die anderen Untersucher ihre Ergebnisse nur auf die Eizahlbestimmung.

Zusammenfassend wäre zu sagen,daß Ruelene aufgrund zahlreicher Veröffentlichungen eine gute Wirksamkeit gegen Magen- und Darmparasiten des Rindes und Schafes besitzt.Über eine larvizide Wirkung ist nichts gesagt,nur DOUGLAS und BAKER (1959) vermuten sie.

c)Entwicklung von Trichinella spiralis und Toxocara canis in Meerschweinchen

Aus der Fülle der Arbeiten über die Entwicklung beider Parasiten seien nur einige wenige angeführt,deren Kenntnis für die Versuchsanordnung und Auswertung der Ergebnisse erforderlich ist.Wesentlich erschienen insbesondere Angaben über den Wanderweg der Larven,sowie die Dauer des Aufenthalts in den verschiedenen Geweben der Versuchstiere.

BUGGE (1935) fand,daß per os aufgenommene Trichinenlarven schon nach 5 Stunden in die Darmzotten eingedrungen sind,in 18 - 24 Stunden sich häuten und geschlechtsreif werden.40 Stunden nach der Infektion erfolgt nach KOTLAN (1960) die Kopulation.Schon am 3.-5. Tag werden erstmals Jungtrichinellen abgesetzt (KOTLAN 1960).Man nimmt insbesondere aufgrund der Untersuchungen von LEVIN (1941) und CHRISTENSON (1927) an,daß Darmtrichinen bis zum 16. Tag zu finden sind.Freilich bewies ROTH (1938),daß Trichinen 5 Wochen und länger im Darm leben können,doch handelt es sich hier wohl um extreme Ausnahmefälle.BUGGE (1935) fand in der 1. und 2. Woche nach der Infektion bei Maus,Ratte und Katze oft in erheblicher Anzahl Darmtrichinen im Kot.Er sagt,daß sie bei Meerschweinchen schwieriger nachzuweisen sind.Nähere Einzelheiten darüber fehlen jedoch.Bei experimentellen Untersuchungen beobachtete er keine Reinfektionen.

BUGGE (1935) fand bei Mäusen und Ratten vom 6. bis zum 20. Tag Larven im Blut.FALINSKI (1938) fand sie bei der Ratte vom 8. bis zum 14. Tag und bei Kaninchen vom 3. bis zum 38. Tag.Beim Menschen stellte SCHMIDT (1941) vom 8. bis 20. Tag Trichinellen im Blut fest,WENDEROTH (1942) fand sie dort bis zur 6. Woche p.i. .

Im Gewebe von Ratten finden sich die ersten Larven nach LEVIN (1941) am 6. Tag p.i.,die hauptsächlichste Einwanderung in die Muskulatur findet am 9. und 10. Tag statt.KATHE und PETERS (1943) sahen ähnlich ab 2. Woche Larven in der menschlichen Muskulatur.Nach KOTLAN (1960) liegt das Maximum der Muskelinvasion zwischen dem 12. und 15. Tag.Muskeltrichinellen werden in allen Skelettmuskeln gefunden.Prädilektionsstellen sind jedoch Diaphragma,Masseteren,Zungen-,Rippen- und Brustmuskulatur (MATOFF 1961).

Für therapeutische Eingriffe bei Trichinosen hat noch der Zeitpunkt der Kapselbildung Bedeutung.HEIBERT-HALSWICK (1939) schreibt,daß beim Schwein eine geschlossene Kapsel ab dem 21. Tag p.i. vorkommt und daß eine Verkalkung kaum vor dem 5. Monat eintritt.

Die unterschiedlichen Forschungsergebnisse der einzel-

nen Autoren,ab wann Wanderlarven im Blut und im Gewebe sind,müssen wohl auf die verschiedenen Wirtstierarten zurückgeführt werden.Wir hielten uns an die Angaben von LEVIN (1941) und CHRISTENSON (1927),die bei Ratten bis zum 16. Tag Darmtrichinen fanden und an KOTLAN (1940), der angibt,daß die Larven vom 6. - 20. Tag im Blut sind und am häufigsten vom 12. - 15. Tag in die Muskulatur wandern.

Nach SCHACHER (1957) embryonieren die Eier von Toxocara canis nach etwa 5 Tagen bei 26 - 30°C.Die erste Häutung vollzieht sich noch in den Eiern in 9 - 15 Tagen, die zweite 1 - 4 Tage nach der Infektion,die dritte und vierte im Darm 3 - 7 Tage bzw. 2 - 3 Wochen nach der Infektion.Als Versuchstiere dienten Mäuse.Über die letzte, fünfte Häutung ist nur bekannt,daß sie bei pränataler Infektion des Hundes nach 10 Tagen abgeschlossen ist.

Die Larven wandern vom Darm aus in Leber,Lunge und andere Organe (ROMMEL 1961,SPRENT 1952,SMIRNOW 1930/31). FÜLLEBORN (1925) fand sie bereits nach 4 Stunden in der Leber und einzelne auch in der Lunge von Meerschweinchen.Aus Ergebnissen,die SPRENT (1952) an der weißen Maus erzielte,ist ersichtlich,daß es schon am 1. Tag zu einem starken Anstieg der Larvenzahl in der Leber und nach Überschreiten eines Maximums wieder zu einem Abfall am 2. Tag p.i. kommt.Am 2. Tag ist in der Lunge eine starke Zunahme und darauf ebenfalls eine erhebliche Abnahme zu verzeichnen.Bereits am 2. Tag kommt es zu einer sprunghaften Besiedlung des Körpergewebes,die weiterhin stetig zunimmt.

Nach ROMMEL (1961) kapseln sich beim Meerschweinchen 82 % der Larven in der Leber ab, ein kleiner Teil in der Lunge und nur wenige in anderen Organen.Nach HÖPPLI (1923) ist schon nach 3 Wochen eine bindegewebige Kapsel angelegt.Während SPRENT (1952) eine erhebliche Anzahl von Larven im subcutanen Bindegewebe von Beinen,Backen und Brust fand,sah ROMMEL (1961) dies beim Meerschweinchen nicht.

III. Eigene Untersuchungen

Es gibt in der Literatur nur wenige und sich teilweise widersprechende Angaben über die larvizide Wirkung von Wurmmitteln. Es wurden Versuche an Meerschweinchen durchgeführt, die mit als Voraussetzung für spätere Experimente mit Schafen dienen sollen.

A. Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten 105 Meerschweinchen, die aus einer Zucht stammten. Sie waren bei Versuchsbeginn etwa 8 Wochen alt und hatten ein durchschnittliches Gewicht von 200 Gramm (170 - 250 g). Bei der Gruppeneinteilung wurden die Tiere verschiedenen Gewichtsklassen zugeordnet, um ein einheitliches Ausgangsmaterial zu haben. Das Futter bestand aus Heu, Rüben und Hafer. Die Kontrolltiere wurden bei den Trichinenversuchen extra gehalten, bei den Toxocara-Versuchen den einzelnen Gruppen zugeordnet.

Das Trichinenmaterial wurde aus Zwerchfell, Vorder- und Hinterschenkelmuskulatur von weißen Mäusen gewonnen, die ungefähr 8 Wochen zuvor mit je 100 Trichinenlarven infiziert worden waren. In Anlehnung an die Arbeit von DOERR und RENZI (1933) wurden die von einer jeden Maus gewonnenen Muskelteile auf 15 - 20 Häufchen verteilt. Der Anteil von Zwerchfellmuskulatur muß möglichst gleich sein, weil dadurch das Ergebnis stark beeinflußt wird. Davon wurden 5 - 7 Häufchen mikroskopisch im Kompressorium ausgezählt und der Durchschnitt errechnet. Jeweils 1.000 Trichinenlarven wurden an Meerschweinchen verfüttert. Wir wählten deshalb 1.000 Larven zur Infektion, da nach ROTH (1939) 2.000 Larven bereits die letale Dosis darstellen.

In Vorversuchen wurde ermittelt, daß sich die subcutane Injektion einer jeden Substanz (Promintic und Ruelene) am geeignetsten erwies. Sie ist technisch einfach, und besonders das Ruelene zeigte hierbei keine so starken lokalen Reaktionen.

Sehr wichtig ist die Wahl des Behandlungstermins. Es sollten mit den zu prüfenden Substanzen die Larvenstadien im Blut und in der Muskulatur erfaßt werden. Neben-

her galt es,auch die Wirksamkeit gegenüber geschlechtsreifen Trichinen zu prüfen.Für die Promintic-Versuche wurden 3 behandelte Gruppen mit je 9 Tieren und eine Kontrollgruppe mit 5 Tieren gebildet.Bei den Ruelene-Versuchen gab es 3 behandelte Gruppen mit je 6 Meerschweinchen und 5 Kontrolltiere.Bei der dreimaligen Behandlung der 1. Gruppe vom 2. - 4. Tag sollten nur geschlechtsreife Formen im Darm erfaßt werden.Die 2. Gruppe wurde am 8.,10. und 12. Tag behandelt.An diesen Tagen enthält das Wirtstier Darm- und Wandertrichinen.Bei der 3. Gruppe erfolgte die dreimalige Applikation am 16.,18. und 20. Tag p.i. .Wir hielten uns an die Angaben von LEVIN (1941) und CHRISTENSON (1927) und nahmen an,daß an diesen Tagen nur noch Blut- und Muskellarvenstadien im Meerschweinchen vorkommen.

Beide Mittel wurden subcutan appliziert.Um eine hohe Konzentration zu erzielen,wurden sie an 3 Tagen gegeben. Promintic wurde in einer Dosierung von 200 mg/kg und Ruelene von 150 mg/kg gespritzt.

Die Meerschweinchen wurden erst etwa 5 Wochen nach der Infektion getötet,obwohl am 20. Tag das letzte Mal behandelt wurde.Je später das Material auf Trichinen untersucht wird,um so besser sind sie im Mikroskop zu erkennen,da sich erst um den 35. - 40. Tag die Kapsel ausbildet (HEMMERT-HALSWIGK 1939).Den getöteten Meerschweinchen in den Versuchs- und Kontrollgruppen wurde das Zwerchfell und je ein Stück Kau-,Zwischenrippen-,Bauch-, Vorder- und Hinterschenkelmuskulatur entnommen.Das Zwerchfell wurde gewogen,davon 250 mg keilförmig vom Rand nach innen abgeschnitten,sodaß die Probe gleichzeitig muskulöse und sehnige Bestandteile enthielt.Ebenso wurden 250 mg Hinterschenkelmuskulatur untersucht.Sowohl in den 250 mg Zwerchfell,als auch in den 250 mg Hinterschenkelmuskulatur zählte ich die Trichinenlarven im Kompressorium aus.Wegen der zu hohen Larvendichte des gesamten Zwerchfells wurden lediglich 250 mg genommen, und die erhaltene Larvenzahl wurde dann in Relation zum Gesamtzwerchfellgewicht gesetzt.Bei der Kau-,Zwischenrippen-,Bauch- und Vorderschenkelmuskulatur ist nur die

Häufigkeit im Verhältnis zur ausgezählten Muskulatur abgeschätzt worden, um die Sicherheit der ausgezählten Larvenzahlen zu erhöhen. Ich wählte die Kompressionsmethode, wenn auch die Anwendung der von COST (1951) und SCHWARTZ (1939) beschriebenen Verdauungsmethoden einfacher gewesen wäre. So hat doch MATOFF (1961) in Vergleichsuntersuchungen beim direkten Auszählen wesentlich höhere Larvenzahlen erzielt. Scheinbar geht bei der Verdauungsmethode, sicherlich bedingt durch die vielen Arbeitsgänge, ein erheblicher Prozentsatz der Larven verloren.

Das Toxocara canis-Material für meine Therapie-Versuche an Meerschweinchen erhielt ich durch Piperazinkuren an askaridenbefallenen Junghunden. Aus den isolierten Spulwurmweibchen gewann ich durch Aufpräparieren und Ausstreifen des Uterusendes große Mengen entwicklungsfähiger Eier. Diese wurden in Petrischalen bei 27°C bebrütet. In diese Kultur blies ich alle zwei Tage mit einer Pipette Luft, um den für die Embryonierung notwendigen O_2-Gehalt sicherzustellen. Nach 10 Tagen Brutschrankaufenthalt zentrifugierte ich die Aufschwemmungen, um im Bodensatz die Entwicklungsstadien in großer Dichte anzureichern. Durch Auszählen einer Reihe von Proben mit einer Zählkammer wurde die Eizahl pro ml bestimmt. Jedes einzelne Meerschweinchen erhielt in der Promintic-Gruppe 42.600 und in der Ruelene-Gruppe 31.600 Eier. Die Eizahl wählte ich in Anlehnung an ROMMEL (1961), der mit 50.000 Eiern infiziert hatte.

Beide zu untersuchenden Mittel wurden subcutan an 3 aufeinanderfolgenden Tagen in Dosierungen von 200mg/kg bzw. 150mg/kg injiziert. Da Toxocara-Larven bei Meerschweinchen bereits nach 4 Std. in das Körpergewebe eingedrungen sind, können Therapieversuche schon am 1. Tag p.i. beginnen. Für die Promintic-Versuche wurden 5 Gruppen mit je 5 Meerschweinchen gebildet. In jeder Gruppe befanden sich 3 zu behandelnde Tiere und 2 Kontrolltiere. Für die Ruelene-Versuche verwendete ich 2 Gruppen, je 3 behandelte und 3 Kontrolltiere; es hatte nämlich das negative Ergebnis der Promintic-Versuche gezeigt, daß man auch mit 2 Gruppen eine eventuelle Wirksamkeit feststel-

len kann. Um die Körperwanderung der Toxocara-Larven zu berücksichtigen, mußten behandelte und Kontrolltiere gleichzeitig getötet werden. In den 5 Promintic-Versuchsgruppen wurden die Tiere am 1.-3., bzw .am 5.-7., am 9.-11., am 13.-15. und am 17.-19.Tag p.i. behandelt. Bei der Ruelene-Versuchsreihe erfolgte die dreimalige Applikation kurz vor der Infektion und am 1. und 2.Tag p.i. bzw . vom 5.-7. Tag p.i.. Nach der Tötung der Versuchs-und Kontrolltiere entnahm ich Leber und Lunge und wog jeweils 250mg dieser Organe ab. Da wir aufgrund einiger Vorversuche den Eindruck hatten, daß die Methode des direkten Auszählens mittels Kompressorium und auch das Auswanderverfahren bei Toxocara canis niedrigere Larvenzahlen erbrachten als die Verdauungsmethode, wurde diese gewählt. 250mg Material zerkleinerte ich und gab es in die Verdauungsflüssigkeit. Zu 60ml physiologischer Kochsalzlösung und 0,5g Pepsin wurden einige Tropfen konzentrierter HCl zugegeben, um den pH-Wert auf 1 zu bringen. 2 1/2 Stunden wurde bei 38°C im Brutschrank verdaut, wobei ich jede halbe Stunde das Material durchschüttelte. Danach preßte ich das Verdaute durch ein Sieb und spülte mehrmals mit der Verdauungsflüssigkeit durch. Die Larvendichte der Flüssigkeit erhöhte ich durch Zentrifugieren (5 Min. bei 2400 Umdrehungen). Da die Proben nicht sofort ausgezählt werden konnten, versetzte ich sie nach dem Zentrifugieren und dem Absaugen der überstehenden Flüssigkeit mit etwa der gleichen Menge 0,5%igem Formalin und schüttelte gut durch. Aus dieser Flüssigkeit entnahm ich 3 Proben und bestimmte deren Mittelwert. Dieser wurde dann auf die im Zentrifugenröhrchen enthaltene Flüssigkeitsmenge berechnet. Den erhaltenen Wert trug ich als Ergebnis einer 250mg Organprobe in die Versuchstabelle ein. Da die Lebern unterschiedlich schwer waren, und alle Tiere die gleiche Larvenzahl erhielten, rechnete ich aus Gründen der Vergleichsmöglichkeit die erhaltenen Ergebnisse auf das Gesamtlebergewicht um.

B. Ergebnisse

1.) Versuche mit Promintic

Promintic wurde als 9 prozentige Lösung in einer Dosierung von 0,2 ml/100 g Kgw (entspricht 180 mg wirksamer Substanz pro kg Kgw) den Meerschweinchen subcutan injiziert. Alle Tiere vertrugen die Applikation reaktionslos.

a) Promintic gegen Trichinella spiralis

Von den 5 Tieren der Versuchsgruppe I, welche 1.000 Trichinellen erhalten und am 2.-4. Tag p.i. behandelt worden waren, starb lediglich Versuchstier Nr. 1 am 26. Tag. Da bei der Sektion keine Veränderungen an den Organen gefunden wurden, wird als Todesursache die massive Invasion von Muskeltrichinellen vermutet. Alle anderen Versuchstiere (Nr. 2-5) wurden am 36. Tag p.i. getötet. Die Auszählung der Trichinenlarven ergab in 250 mg Zwerchfell Werte von 0-2 und in der Hinterschenkelmuskulatur Werte von 0-8 Larven (s. Tab. 1). Dagegen schwankten die bei den Kontrolltieren festgestellten Larvenzahlen zwischen 141 und 2860 bzw. zwischen 95 und 1912.

Vers.- (V) Kontr.-(K) Tier Nr.	Gew. des Zwerchf. in mg	Anzahl der Trichinenlarven in 250 mg Zwerchf.	gesamt. Zwerchf.	250 mg Hintersch.mus.
V 1	1020	1	4	7
V 2	1220	0	0	0
V 3	1170	0	0	1
V 4	800	2	6	8
V 5	1350	1	5	0
V 6	1080	0	0	0
V 7	1550	0	0	0
V 8	1650	0	0	0
V 9	1100	0	0	0
K 1	870	2860	1026	1912
K 2	1030	412	168	7
K 3	1145	5	4411	488
K 4	1210	161	7771	1000
K 5	1410	141	76	5

Tabelle 1:
Wirkung von Promintic (je 180 mg/kg am 2., 3., und 4. Tag p.i.) auf Trichinella spiralis in Meerschweinchen

Bei den behandelten 9 Tieren waren demnach im Zwerchfell insgesamt 15 Trichinenlarven und in 250 mg Hinterschenkelmuskulatur 11 Trichinellen festzustellen,während sich bei den 5 am 35. Tag getöteten Kontrolltieren im Zwerchfell insgesamt 24.957 und in 250 mg Hinterschenkelmuskulatur 3.792 Larven sich befanden.Es konnte also durch die Gabe von Promintic ein Rückgang der Larvenzahl im Zwerchfell und in der Hinterschenkelmuskulatur um 99 % erzielt werden.In den anderen Muskelstücken (Kau-,Zwischenrippen-,Bauch- und Vörderschenkelmuskulatur) wurden im Verhältnis noch weniger Larven gefunden.Zum Zeitpunkt der Behandlung lebten lediglich geschlechtsreife oder in der Umwandlung zum adulten Stadium befindliche Trichinen im Darm.Diese Versuche zeigen also,daß Promintic eine ausgezeichnete Wirkung auf Darmtrichinen besitzt.

In der Versuchsgruppe II befanden sich ebenfalls 9 Meerschweinchen (Nr. 10-18),die am 8.,10. und 12. Tag p.i.mit je 180mg/kg Promintic behandelt worden waren.Am 28. Tag starb das Tier Nr. 10,also im Stadium der akuten Muskeltrichinellose.Die vermutliche Todesursache ist auch hier die starke Invasion mit Trichinellen.Die Versuchstiere 11-18 wurden am 37. Tag p.i. getötet.

Vers.- (V) Kontr.-(K) Tier Nr.	Gew. des Zwerchf. in mg	Anzahl der Trichinenlarven in 250 mg Zwerchf.	gesamt. Zwerchf.	250 mg Hintersch.musk.
V 10	1250	223	1115	197
V 11	1500	15	90	12
V 12	1100	3	13	20
V 13	2100	23	193	6
V 14	1180	21	99	9
V 15	1600	268	1715	106
V 16	1100	15	62	4
V 17	1400	82	459	88
V 18	1050	142	596	83
K 1	890	2860	10296	1912
K 2	1030	412	1689	97
K 3	1145	959	4411	488
K 4	1210	1619	7771	1200
K 5	1410	141	790	95

Tabelle 2:
Wirkung von Promintic (je 180 mg/kg am 8.,10. und 12. Tag p.i.)auf Trichinella spiralis in Meerschweinchen

Bei der Auszählung wurden in 250 mg Zwerchfell 3-268 Larven und in 250 mg Hinterschenkelmuskulatur 4-197 Larven gefunden (s. Tab. 2). Bei den Kontrolltieren schwankten die Larvenzahlen in 250 mg Zwerchfell zwischen 141 und 2.860, in 250 mg Hinterschenkelmuskulatur zwischen 95 und 1912. Die behandelten 9 Tiere hatten im Durchschnitt 482 Larven im Zwerchfell und 74 Larven in 250 mg Hinterschenkelmuskulatur,gegenüber 4.991 und 678 Larven bei den unbehandelten Tieren. Dieses entspricht beim Zwerchfell einem Rückgang von 90 % und bei der Hinterschenkelmuskulatur um 89 %. Die Häufigkeit der Larven in den anderen Muskelstücken entsprach der in Zwerchfell und Hinterschenkelmuskulatur. Während der Behandlung befanden sich geschlechtsreife Trichinen im Darm und Wandertrichinen im Blut. Das gegenüber der Versuchsgruppe I schlechtere Ergebnis resultiert wahrscheinlich daraus, daß alle Darmtrichinen,aber nur wenige Larven abgetötet wurden. Über die tatsächliche larvizide Wirksamkeit von Promintic läßt sich aufgrund dieser Versuche keine genaue Aussage machen.

Bei den 9 Meerschweinchen der Versuchsgruppe III,die am 16.,18.und 20.Tag p.i. mit je 180mg/kg Promintic behandelt worden waren,starb Tier Nr.19 am 27. Tag p.i. .

Vers.-(V) Kontr.-(K) Tier Nr.	Gew. des Zwerchf. in mg	Anzahl der Trichinenlarven in		
		250 mg Zwerchf.	gesamt. Zwerchf.	250 mg Hintersch.musk.
V 19	1150	1749	8045	910
V 20	1320	350	1805	388
V 21	1370	485	2668	405
V 22	1370	18	99	17
V 23	1400	1216	6810	809
V 24	1450	966	5603	847
V 25	1320	152	806	171
V 26	1400	615	3444	141
V 27	1380	434	2387	167
K 1	890	2860	10296	1912
K 2	1030	412	1689	97
K 3	1145	959	4411	488
K 4	1210	1619	7771	1200
K 5	1410	141	790	95

Tabelle 3:Wirkung von Promintic (je 180 mg/kg am 16.,18. und 20. Tag p.i.) auf Trichinella spiralis in Meerschweinchen

Die übrigen Versuchstiere wurden am 38. Tag p.i. getötet. Bei der Auszählung von 250 mg Zwerchfell und Hinterschenkelmuskulatur wurden einmal 18-1.749 und das andere Mal 17-910 Larven gefunden (s. Tab. 3).Dabei ist zu bemerken, daß Tier Nr. 22 mit nur 99 Larven im gesamten Zwerchfell stark aus der Reihe fällt.Die Larvenzahl für die Kontrollen liegen bei 250 mg Zwerchfell zwischen 141-2.860 und bei 250 mg Hinterschenkelmuskulatur zwischen 95-1.912. Im gesamten Zwerchfell befanden sich durchschnittlich 3.524 gegenüber 4.991 bei den unbehandelten Meerschweinchen,und in der Hinterschenkelmuskulatur waren 427 gegenüber 678 Larven zu zählen.Somit wurde im Zwerchfell ein Rückgang um 29 % und in der Hinterschenkelmuskulatur um 37 % erzielt.Der Befall in der anderen untersuchten Muskulatur entsprach demjenigen in Zwerchfell und Hinterschenkelmuskulatur.Zum Zeitpunkt der Behandlung befanden sich nur Blut- und Muskellarvenstadien im Körper.Diese Versuche zeigen,daß eine nennenswerte larvizide Wirkung von Promintic nicht festzustellen ist.

In einer weiteren Versuchsgruppe,bestehend aus 6 Meerschweinchen,sollten die in Gruppe I mit einer dreimaligen Behandlung erreichten ausgezeichneten Ergebnisse verglichen werden mit denjenigen nach nur einmaliger Behandlung.

Vers.- (V) Kontr.-(K) Tier Nr.	Gew. des Zwerchf. in mg	Anzahl der Trichinenlarven in 250 mg Zwerchf.	gesamt. Zwerchf.	250 mg Hintersch.musk.
V 28	1100	33	178	22
V 29	1050	26	109	6
V 30	1200	1	5	1
V 31	1300	393	2044	224
V 32	1250	8	40	6
V 33	1200	5	24	3
K 1	890	2860	10296	1912
K 2	1030	412	1689	97
K 3	1145	959	4411	488
K 4	1210	1619	7771	1200
K 5	1410	141	790	95

Tabelle 4:Wirkung von Promintic (je 180 mg/kg am 3. Tag p.i.,V 28-V 30, bzw. am 5. Tag p.i.,V 31-V 33) auf Trichinella spiralis in Meerschweinchen

Je 3 Tiere erhielten deshalb am 3. Tag p.i. und je 3 Tiere am 5. Tag p.i. 180 mg/kg Promintic.Als Kontrollen dienten die gleichen Tiere (K 1 - K 5) wie bei den ersten Versuchen.Nach 31 Tagen wurden die Versuchstiere getötet und die in den einzelnen Organen gefundenen Larven gezählt.Bei den Tieren,die am 3. Tag behandelt worden waren,befanden sich in 250 mg Zwerchfell 1-33 Larven, in 250 mg Hinterschenkelmuskulatur 1-22 Larven,gegenüber 141-2.860 und 95-1.912 Larven bei den Kontrollen (s. Tab.4). Die Tiere,die am 5. Tag behandelt worden waren,enthielten in 250 mg Zwerchfell 5-393 und in 250 mg Hinterschenkelmuskulatur 3-224 Larven gegenüber obigen Kontrollen.Es wurden demnach bei den am 3. Tag behandelten Tieren durchschnittlich 97 Larven im gesamten Zwerchfell und 10 in 250 mg Hinterschenkelmuskulatur gefunden.Bei den am 5. Tag behandelten Tieren fanden sich im Durchschnitt 703 Larven im Zwerchfell und 78 im Hinterschenkel,gegenüber 4.991 und 678 bei den Kontrollmeerschweinchen.Bei den Versuchstieren V 28 - V 30 wurde ein Rückgang der Larvenzahl in beiden ausgezählten Muskelpartien um 98 %,bei V 31 - V 33 nur um 86 % beim Zwerchfell und 88 % im Hinterschenkel erreicht.Der Befall in der anderen untersuchten Muskulatur entsprach dem in Zwerchfell und Hinterschenkel. Die unterschiedlichen Ergebnisse beim 3. und 5. Behandlungstag finden ihren Grund darin,daß am 5. Tag p.i. die Produktion der Jungtrichinellen fast beendet ist und sich auch schon welche im Blut befinden,die durch das Mittel nicht erfaßt werden.

Abschließend ist zu sagen,daß die Versuche eine sehr gute Wirkung von Promintic gegenüber geschlechtsreifen Trichinen gezeigt haben,aber keine gegenüber Larven.

b)Promintic gegenüber Toxocara canis- Larven

In der folgenden Versuchsreihe sollte die larvizide Wirkung von Promintic gegen Toxocara canis- Larven untersucht werden.Es wurden 5 Gruppen mit je 5 Tieren gebildet.Davon waren 3 behandelte und 2 Kontrolltiere.Da die Larven im Körper wandern,mußten die Kontrollen gleichzeitig mit den behandelten Tieren getötet werden,sonst

wäre keine Vergleichsmöglichkeit gegeben. Die 5 Versuchsgruppen sollten dazu dienen, einen bestmöglichen Behandlungstermin herauszufinden.

Die 5 Tiere der Versuchsgruppe V infizierte ich mit 42.600 embryonierten Toxocara canis - Eiern und 3 davon behandelte ich vom 1. - 3. Tag p.i. mit je 180mg/kg Promintic. Getötet wurden die Tiere am 14. Tag p.i.. Die Auszählung der Larven in 250 mg Leber ergab Werte von 102 - 369 und in der Lunge Werte von 0 - 16 (s.Tab.5). Die Zahlen bei den Kontrollmeerschweinchen schwankten zwischen 92 und 352 in 250 mg Leber, während in der Lunge keine Larven gefunden wurden.

Vers.- (V) Kontr.-(K) Tier Nr.	Gew. der Leber in mg	Anzahl der Toxocara-Larven in 250 mg Leber	gesamt. Leber	250 mg Lunge
V 34	12050	369	17785	16
V 35	11700	102	4774	7
V 36	10000	169	6760	0
K 6	11500	352	16192	0
K 7	12200	92	4490	0

Tabelle 5: Wirkung von Promintic (je 180 mg/kg am 1.,2. und 3. Tag p.i.) auf Toxocara canis- Larven in Meerschweinchen

Die behandelten Tiere enthielten also durchschnittlich in der gesamten Leber 9.773 Larven gegenüber 10.341 bei den Kontrollen. Während der Behandlung befanden sich nur Larven von Toxocara canis im Körper der Versuchstiere, eine larvizide Wirkung von Promintic ist deshalb nicht zu bestätigen.

Die 5 Meerschweinchen der VI. Versuchsgruppe wurden vom 5. - 7. Tag p.i. behandelt, am 11. Tag p.i. starb das Kontrolltier Nr.8. Die vermutliche Todesursache ist die starke Invasion mit Larven und eine geringe Widerstandskraft des Tieres. Die übrigen Meerschweinchen wurden am 18. Tag p.i. getötet. In 250 mg Leber fand ich 480-1.241 Larven, in 250 mg Lunge 16-114 Larven (s. Tab.6). Die Larvenzahl bei dem Kontrolltier betrug 160 in der Leber, während die Lunge larvenfrei war.

Vers.- (V) Kontr.-(K) Tier Nr.	Gew. der Leber in mg	Anzahl der Toxocara-Larven in		
		250 mg Leber	gesamt. Leber	250 mg Lunge
V 37	11100	480	23312	26
V 38	9600	1241	47654	114
V 39	11000	503	22132	16
K 8	7850	gestorben am 11.Tag p.i.		
K 9	18500	160	11840	0

Tabelle 6: Wirkung von Promintic (je 180 mg/kg am 5.,6. und 7. Tag p.i.) auf Toxocara canis- Larven in Meerschweinchen

Bei den behandelten Tieren wurden demnach in der gesamten Leber durchschnittlich 30.366 Larven gegenüber 11840 bei dem Kontrolltier gezählt. In 250 mg Lunge waren es 52 Larven, während bei dem Kontrolltier keine gefunden wurden. Auch bei den Versuchen der Gruppe VI konnte keine larvizide Wirksamkeit von Promintic festgestellt werden.

Von den 5 Meerschweinchen der Versuchsgruppe VII starb ein Tier schon am ersten Tag p.i., also vor der Applikation des Mittels und wurde deshalb nicht ausgezählt. Der Tod ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß ein grosser Teil des Infektionsmaterials in die Lunge gelangt war. Ein zweites behandeltes Meerschweinchen starb am 12. Tag p.i. und ein Kontrolltier am 6. Tag p.i.. Da hier das Lebergewicht nicht festgestellt wurde, konnte auch die Gesamtlarvenzahl nicht errechnet werden. Die Todesursache liegt wahrscheinlich in dem massiven Befall. Es blieben also nur noch 2 Tiere übrig. Diese Gruppe hat somit keine Aussagekraft.

Die Behandlung der Versuchsgruppe VIII fand vom 13.-15. Tag p.i. statt. Es starben Versuchstier Nr.43 am 18. Tag p.i. und Kontrolltier Nr.12 am 13. Tag p.i.. Die restlichen drei tötete ich am 27. Tag p.i.. Zwischen 57 und 106 lag die Larvenzahl bei 250 mg Leber, während in der Lunge keine Larven gefunden wurden (s.Tab.7). Der Wert bei dem Kontrolltier betrug 149 in der Leber, die Lunge war larvenfrei.

Vers.- (V) Kontr.-(K) Tier Nr.	Gew. der Leber in mg	Anzahl der Toxocara-Larven in 250 mg Leber	gesamt. Leber	250 mg Lunge
V 43	8500	gestorben am 18.Tag p.i.		
V 44	20200	57	4606	0
V 45	20100	106	8040	0
K 12	7500	gestorben am 13.Tag p.i.		
K 13	22400	149	13350	0

Tabelle 7: Wirkung von Promintic (je 180 mg/kg am 13.,14.und 15. Tag p.i.) auf Toxocara canis- Larven in Meerschweinchen

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß sich im Mittel 6.323 Larven in der gesamten Leber der behandelten Tiere, 13.350 Larven bei dem Kontrolltier gegenüberstehen. Das Ergebnis zeigt eine höhere Larvenzahl bei dem Kontrolltier. Da mir für die Auswertung nur ein Kontrolltier zur Verfügung stand, glaube ich, insbesondere in Anlehnung an die übrigen Versuchsergebnisse nicht auf eine larvizide Wirkung schließen zu können.

In der letzten Gruppe (IX) starb von den 5 Meerschweinchen eines am 20.Tag p.i.. Der Tod ist auch hier auf die massive Infektion zurückzuführen. Die Behandlung der Tiere fand vom 17. - 19.Tag p.i. statt. Getötet wurden die 4 Meerschweinchen am 32.Tag p.i.. In 250 mg Leber fand ich 290-658 Larven, in der gleichen Menge Lunge 5-20 Larven (s.Tab. 8). Die zwei Kontrolltiere hatten 90 und 180 Larven in 250 mg Leber und keine in der Lunge.

Vers.- (V) Kontr.-(K) Tier Nr.	Gew. der Leber in mg	Anzahl der Toxocara-Larven in 250 mg Leber	gesamt. Leber	250 mg Lunge
V 46	11500	gestorben am 20.Tag p.i.		
V 47	12300	658	32374	20
V 48	17800	290	20648	5
K 14	15300	90	5508	0
K 15	22300	180	16056	0

Tabelle 8: Wirkung von Promintic (je 180 kg/kg am 17.,18. und 19. Tag p.i.) auf Toxocara canis- Larven in Meerschweinchen

Hier liegt der durchschnittliche Larven-Wert in der gesamten Leber bei 26.511,gegenüber 10.782 in den Kontrollmeerschweinchen.Die Larvenzahl der behandelten Tiere übersteigt also erheblich diejenige der Kontrolltiere.

2.)Versuche mit Ruelene

Von verschiedenen Autoren wird auf die gute anthelminthische Wirkung von Ruelene auf die Trichostrongyliden der Wiederkäuer hingewiesen.In den eigenen Versuchen an 35 Meerschweinchen,welche künstlich teils mit 1.000 Trichinellen und teils mit 31.500 embryonierten Toxocara canis- Eiern infiziert wurden,sollte speziell eine larvizide Wirkungsmöglichkeit überprüft werden.

Ruelene wurde als eine 2,5 prozentige Emulsion in der Dosierung von 0,6 ml/100 g Körpergewicht (=150 mg Wirkstoff pro kg Kgw) den Meerschweinchen subcutan injiziert. Um den Reiz,den das Ruelene auf das Körpergewebe auslöst, etwas zu mildern,wurde jedem Tier die zu behandelnde Stelle mit 0,2 ml Xylestesin (2%) anästhesiert.

In mehreren Vorversuchen prüfte ich die Verträglichkeit von Ruelene.Von vier 300 g schweren Meerschweinchen wurde je eines mit 50 mg/kg Ruelene oral,subcutan,intraperitoneal und intramuskulär behandelt.Oral und subcutan wurde das Mittel reaktionslos vertragen,während bei der intraperitonealen Applikationsart das Tier sehr matt wurde und nach 3 Tagen wegen starker krampfhafter Zuckungen getötet werden mußte.Auch das intramuskulär behandelte Meerschweinchen mußte getötet werden.Schon nach einem Tag trat eine Verdickung und Verhärtung der Hinterschenkelmuskulatur auf,und nach 7 Tagen waren die Extremitäten stark geschwollen,entzündet und nur noch wenig beweglich. Zwei weitere Tiere wurden mit 150 mg/kg subcutan und oral behandelt.Die Substanz wurde gut vertragen.In den Hauptversuchen wandte ich die subcutane Applikationsart an,jedoch zeigten dabei einzelne Tiere lokale Schwellungen, Haarausfall und Nekrosen.

a)Ruelene gegen Trichinella spiralis

Bei den Versuchen mit Ruelene gegen Trichinella spira-

lis hatte ich 5 Versuchsgruppen mit je 6 Tieren und eine Kontrollgruppe mit 5 Meerschweinchen.Alle waren zur selben Zeit mit 1.000 Trichinen künstlich infiziert worden.

Die Tiere der Versuchsgruppe X wurden,analog den Promintic-Versuchen,am 2.,3. und 4. Tag p.i. behandelt und am 31. Tag getötet.Bei der Auszählung enthielten 250 mg Zwerchfell 0-235 Larven und 250 mg Hinterschenkelmuskulatur 0-175 (s. Tab 10).Demgegenüber enthielten bei den Kontrollen die gleiche Menge Zwerchfell 278-3.801 und dieselbe Menge Hinterschenkelmuskulatur 130-2.010 Larven.

Vers.- (V) Kontr.-(K) Tier Nr.	Gew. des Zwerchf. in mg	Anzahl der Trichinenlarven in 250 mg Zwerchf.	gesamt. Zwerchf.	250 mg Hintersch.musk.
V 49	1100	62	273	25
V 50	1250	124	620	101
V 51	750	15	45	6
V 52	1000	20	800	8
V 53	900	235	846	175
V 54	800	0	0	0
K 16	1100	3801	16724	2010
K 17	1200	901	4325	416
K 18	1100	1075	4747	413
K 19	1150	287	1328	130
K 20	1200	2433	11678	1202

Tabelle 9:Wirkung von Ruelene (je 150 mg/kg am 2.,3. und 4. Tag p.i.)auf Trichinella spiralis in Meerschweinchen

Die Zahl der im gesamten Zwerchfell gefundenen Larven betrug im Mittel 311 gegenüber 7.758 bei den Kontrollen. In 250 mg Hinterschenkelmuskulatur waren es 53 gegenüber 834 bei den Kontrollen.Das bedeutet einen Rückgang von 96 % im Zwerchfell und 93 % in der Hinterschenkelmuskulatur.Der Befall in den anderen Muskelstücken (Zwischenrippen-,Bauch- und Vorderschenkelmuskulatur) entsprach etwa dem der Hinterschenkelmuskulatur.Die Kaumuskulatur war so stark wie das Zwerchfell befallen.Bei Versuchstier Nr. 54 wurden in den Masseteren einzelne Larven festgestellt,obwohl im Zwerchfell und in der Hinterschenkelmuskulatur nichts gefunden wurde.Während der Behandlung befanden sich nur geschlechtsreife oder in Umwandlung

zum adulten Stadium entwickelten Trichinen im Darm. Diese Versuchsreihe zeigt, daß Ruelene eine gute Wirkung auf Darmtrichinen hat.

Die Meerschweinchen der Versuchsgruppe XI wurden am 8.,10. und 12. Tag p.i. behandelt und am 31. Tag getötet. In 250 mg Zwerchfell fand ich 44-211 Larven und in 250 mg Hinterschenkelmuskulatur 34-166 (s. Tab. 10). Die Larvenzahlen bei den Kontrollen betrugen 28[illegible]-3.801 in 250 mg Zwerchfell und 130-2.010 in 250 mg Hinterschenkelmuskulatur.

Vers.- (V) Kontr.-(K) Tier Nr.	Gew. des Zwerchf. in mg	Anzahl der Trichinenlarven in 250 mg Zwerchf.	gesamt. Zwerchf.	250 mg Hintersch.musk.
V 55	1[illegible]00	74	296	78
V 56	[illegible]00	14	252	38
V 57	1[illegible]0	44	220	40
V 58	1[illegible]0	63	252	34
V 59	[illegible]0	211	54[illegible]	127
V 60	1[illegible]0	187	[illegible]72	166
K 16	1[illegible]0	[illegible]81	[illegible]72	201[illegible]
K 17	[illegible]00	[illegible]1	[illegible]4	41[illegible]
K 18	[illegible]10	[illegible]74	[illegible]1[illegible]	419
K 19	1[illegible]5	[illegible]7	[illegible]	130
K 20	1[illegible]0	[illegible]		1[illegible]2

Tabelle 10: Wirkung von Ruelene [illegible] an 8.,10. und [illegible] auf Trichinella spiralis im Meerschweinchen

Der Rückgang der Larvenzahlen betrug 84 % im Zwerchfell und 90 % in der Hinterschenkelmuskulatur. Im Tierkörper befanden sich während des Behandlungstermins geschlechtsreife Trichinen im Darm und Larvenstadien im Blut. Die ausgezeichnete Wirkung des Ruelene muß wohl auf die Abtötung der Darmtrichinen zurückgeführt werden. Über seine larvizide Wirkung läßt sich deshalb in dieser Versuchsgruppe Endgültiges nicht sagen.

In der Versuchsgruppe XII wurden 6 Meerschweinchen am 16.,18. und 20. Tag p.i. behandelt und am 32. Tag getötet. Die Larvenzahl der ausgewanderten Enge Zwerchfell lag zwischen 264 und 2.144 und bei den Kontrolltieren zwischen 278 und 3.801 (s. Tab. 11).

Vers.- (V) Kontr.-(K) Tier Nr.	Gew. des Zwerchf. in mg	Anzahl der Trichinenlarven in		
		250 mg Zwerchf.	gesamt. Zwerchf.	250 mg Hintersch.musk.
V 61	1150	864	3974	609
V 63	1150	2144	9862	1221
V 63	1100	264	1214	92
V 64	1100	559	2571	438
V 65	1100	532	2554	248
V 66	1050	765	3845	349
K 16	1100	3801	16724	2010
K 17	1200	901	4325	416
K 18	1100	1078	4743	413
K 19	1150	287	1320	130
K 20	1200	2433	11678	1202

Tabelle 11:Wirkung von Ruelene (je 150 mg/kg am 16.,18. und 20. Tag p.i.) auf Trichinella spiralis in Meerschweinchen

Durchschnittlich befanden sich im gesamten Zwerchfell 4.003 und in der Hinterschenkelmuskulatur 591 Larven.Die entsprechenden Zahlen bei den Kontrollen sind 7.758 und 834.Es liegt also im Zwerchfell eine Abnahme von 48 % vor,in der Hinterschenkelmuskulatur beträgt der Behandlungserfolg 69 %.Hierbei ist zu berücksichtigen,daß der Durchschnitt durch Versuchstier Nr. 62 stark gedrückt wird.In den anderen untersuchten Muskelstücken war der Befall etwa genau so stark wie in der Hinterschenkelmuskulatur,nur in den Masseteren waren gleich viele Larven wie im Zwerchfell zu finden.Zum Zeitpunkt der Behandlung befanden sich nur noch Blut- und Muskeltrichinellen im Tierkörper.

Beim Vergleich der einzelnen Werte der Versuchsgruppen X,XI und XII ist eine,wenn auch geringe Wirkung von Ruelene (150 mg/kg) auf Trichinella spiralis- Larven festzustellen.

b)Ruelene gegen Toxocara canis- Larven

Wegen des schlechten Ergebnisses bei Versuchen mit Promintic gegen Toxocara canis- Larven begnügte ich mich in dieser Versuchsreihe mit nur zwei Gruppen zu je 6 Tieren. Alle Meerschweinchen wurden mit 31.600 embryonierten Toxocara canis- Eiern infiziert.

Die ersten drei Versuchstiere der Gruppe XIII wurden kurz vor der Infektion und am 1. und 2. Tag p.i. mit 150 mg/kg Ruelene behandelt.Am 14. Tag p.i. wurden die Meerschweinchen getötet.Bei der Auszählung stellte ich in 250 mg Leber 32-48 und in 250 mg Lunge 7-12 Larven fest (s. Tab. 12).Die Kontrolltiere hatten in 250 mg Leber 20-36 und in der gleichen Menge Lunge 0-6 Larven.

Vers.- (V) Kontr.-(K) Tier Nr.	Gew. der Leber in mg	Anzahl der Toxocara-Larven in 250 mg Leber	gesamt. Leber	250 mg Lunge
V 67	9900	38	1505	12
V 68	12100	32	1664	12
V 69	13200	48	2544	7
K 21	13600	25	1350	6
K 22	16000	36	2304	0
K 23	13700	20	1100	0

Tabelle 12:Wirkung von **Ruelene** (je 150 mg/kg am 0.,1. und 2. Tag p.i.) auf Toxocara canis- Larven in Meerschweinchen

Der mittlere Larvenwert bei den behandelten Tieren in der gesamten Leber betrug 1.904 gegenüber 1.585 bei den Kontrollen.In der Lunge waren es 10 Larven gegenüber 2. Zum Zeitpunkt der Behandlung befanden sich im Körper der Versuchstiere embryonierte Eier und Larven von Toxocara canis.Eine Wirkung von Ruelene auf diese Entwicklungsstadien konnte deshalb nicht bestätigt werden.

Die XIV. Behandlungsgruppe erhielt am 5.,6. und 7. Tag p.i. 150 mg/kg Ruelene.Versuchstier Nr. 72 starb am 5. Tag p.i. während der Behandlung,wahrscheinlich wegen zu großer Aufregung.Die restlichen Tiere wurden am 18. Tag p.i. getötet.In den ausgewogenen Leberstücken stellte ich 13 und 73 Larven bei den behandelten,sowie 12 und 92 bei den Kontrollen fest.In der gleichen Menge Lunge fand ich 0 und 33 bzw. 0 und 6 bei den Kontrollmeerschweinchen

Pathologisch-anatomisch waren die Lebern der behandelten und unbehandelten Versuchstiere übersät mit stecknadelspitzen- bis stecknadelkopfgroßen weißlich-gelben

Pünktchen,die meist Toxocara-Larven enthielten.Die Lungen zeigten mehrere hirsekorngroße Knötchen, in denen aber nur selten Larven zu finden waren.

Die Versuche,auch wenn sie nur an einer geringen Tierzahl durchgeführt wurden,zeigen,daß Ruelene in der Dosierung von 150 mg/kg gegenüber Toxocara canis- Larven unwirksam ist.

IV. Besprechung der Ergebnisse

Auch wenn die Angaben in der Literatur über die anthelminthische Wirkung von Promintic und Ruelene,unter anderem gegenüber Trichostrongyliden der großen und kleinen Wiederkäuer relativ zahlreich sind,sagen sie über die larvizide Wirkung nur sehr wenig aus.

Promintic erwies sich in eigenen Versuchen an Meerschweinchen gegenüber Trichinen,wenn es am 2.,3. und 4. Tag p.i. gegeben wurde,zu 99 % wirksam.Damit kann aber nur gesagt werden,daß es auf Darmtrichinen (geschlechtsreife Würmer) wirkt,da an diesen ersten Tagen nach der Infektion noch keine Jungtrichinellen abgesetzt worden sind.Am 8.,10. und 12. Tag p.i. gegeben,hatte die Substanz einen Wirkungseffekt von etwa 90 %.Freilich ist hierbei eine genaue Aussage über eine eventuelle Larvizidie nicht möglich,denn es kommen in diesen Tagen gleichzeitig Darmtrichinen und Wandertrichinen im Blut vor.Durch eine Verminderung der Darmformen kommt es infolgedessen zu einer Abnahme des Larvenbefalls in der Muskulatur.Es liegt also wohl eine indirekte Wirkung vor.

Die Behandlung der nächsten Versuchsgruppe erfolgte erst am 16.,18. und 20. Tag,also zu einem Zeitpunkt,an dem nur noch Trichinellen im Blut und in der Muskulatur vorkommen.Hierbei zeigte sich nun sehr deutlich,daß Promintic lediglich ein Drittel der Trichinenlarven abzutöten vermag.

Eine einmalige Behandlung der infizierten Tiere im Stadium der Darmtrichinose hatte eine etwas geringere Wirksamkeit als die dreimalige Gabe der gleichen Menge Promintic.Der Wirkungseffekt nahm dabei stetig ab,je später nach der Infektion das Mittel gegeben wurde.Auch die Untersuchung der Kau-,Zwischenrippen-,Bauch- und Vorderschenkelmuskulatur bestätigte die durch Auszählen der Larven in Zwerchfell und Hinterschenkelmuskulatur erhaltenen Ergebnisse.

Nach meinen experimentellen Untersuchungen hatte Promintic eine ausgezeichnete Wirkung gegen die im Darm der Meerschweinchen lebenden geschlechtsreifen Trichinen.Dagegen konnte eine ungenügende larvizide Wirkung gegen

die Blut- und Muskeltrichinellen beobachtet werden.

Gegenüber Toxocara canis- Larven erwies sich Promintic bei meinen Versuchen an Meerschweinchen als unwirksam. Seltsamerweise findet man bei den behandelten Tieren **teilweise** mehr Larven als bei den Kontrolltieren. Eine Erklärung kann dafür nicht gegeben werden. Die bei den behandelten Tieren und bei den Kontrollen gefundenen Larven waren im Quetschpräparat gut beweglich, ohne irgendwelche Auflösungserscheinungen, sodaß ein direkter Einfluß des Mittels ausgeschlossen werden kann.

Meine Ergebnisse, an Trichinen- und Toxocara-Larven gewonnen, widersprechen freilich den Angaben von WALLEY (1961) und BROOME und GREENHALGH (1961). Diese Autoren glaubten aufgrund ihrer Beobachtungen an Rind, Schaf und Maus, dem Promintic neben seiner guten Wirkung auf geschlechtsreife Darmhelminthen auch eine gewisse Beeinflussung der Larven von Ostertagia, Trichostrongylus und Cooperia, ja sogar von Nematodirus und Trichuris und schließlich von den spezifischen Nagerparasiten Nematospiroides und Nippostrongylus zuschreiben zu können. Diese Annahmen beruhen jedoch insbesondere bei WALLEY (1961) nicht auf Versuchen an parasitenbefallenen Tieren, die nur Larventräger waren. Aufgrund von lediglich Feldversuchen an natürlich infizierten Schafen und Rindern wird es immer schwierig sein, exakte Angaben über die larvizide Wirkung eines Anthelminthikums zu machen.

Was die Verträglichkeit des Promintic anbelangt, wurden von uns keine lokalen Reaktionen festgestellt. Die Angaben von THORPE (1962), der bei Ratten und Wiederkäuern Ödeme, Koagulationsnekrosen und Ulzerationen sah, konnten für das Meerschweinchen nicht bestätigt werden.

Ruelene wurde ebenfalls auf seine möglichen larviziden Eigenschaften an Meerschweinchen geprüft. Gegenüber Darmtrichinen hat es eine Wirksamkeit von etwa 24 % (Promintic 99 %). Gibt man das Mittel an Tagen, an denen Darm- und Wandertrichinen vorkommen, so verringert es den Trichinenbefall der Zwerchfell- und Hinterschenkelmuskulatur um 92 % (Promintic 90 %). Auch hier ist wahrscheinlich nur eine indirekte larvizide Wirkung vorhanden. Durch die

Abtötung der Darmformen ist die Invasion mit Larven geringer. Die larvizide Wirksamkeit von Ruelene beträgt 59 %,sie ist damit besser als die von Promintic (33 %). Die Untersuchung anderer Muskelpartien bestätigt die gemachten Ergebnisse. Gegenüber den in Leber und Lunge wandernden Toxocara canis-Larven zeigte Ruelene,ebenso wie Promintic,keine Wirkung. Die einzige Angabe über eine mögliche Larvizidie fand ich bei DOUGLAS und BAKER (1959). Sie deuten eine larvizide Wirkung an,konnten aber in den vorliegenden Versuchen dies nicht nachweisen. Daß Ruelene gegen Trichinenlarven eine gewisse Wirkung hat,gegen Toxocara canis-Larven aber völlig unwirksam ist,liegt vielleicht an der größeren Widerstandsfähigkeit der Askaridenlarven.

Ruelene führte bei einigen Meerschweinchen bei subcutaner Applikation zu erheblichen lokalen Reaktionen. Sie bestanden in Schwellung,Haarausfall und Nekrose mit anschließender Verschorfung,subcutan kam es zu blutig-ödematöser Durchtränkung und zu Verwachsungen. In den bekannten Veröffentlichungen wurde das Mittel oral,vereinzelt auch dermal verabreicht;auch hier waren bei einer Dosierung von 150 und 200mg/kg bei einzelnen Rindern und Schafen toxische Reaktionen (gestörtes Allgemeinbefinden, Speichelfluß,Durchfall und Schwäche) zu bemerken.

V. Zusammenfassung

1. An 61 künstlich mit Trichinella spiralis und 37 mit Toxocara canis infizierten Meerschweinchen wurde die anthelminthische und insbesondere larvizide Wirkung von Promintic und Ruelene überprüft.
2. Promintic bewies einen ausgezeichneten Effekt gegen Darmtrichinen (99 %), gegen Trichinenlarven war die Wirksamkeit ungenügend (33 %). Toxocara canis-Larven wurden überhaupt nicht beeinflußt.
3. Ruelene zeigte eine gute Wirkung gegen geschlechtsreife Trichinen (94 %). Eine gewisse larvizide Wirkung auf Blut-und Muskeltrichinellen war vorhanden (59 %), während es gegen Toxocara canis-Larven völlig unwirksam war.

VI. Literaturverzeichnis

1. Alicata,J.E. Incidence of parasites in calves in Hawaii and the treatment of Cooperia punctata,with spezial reference to the efficacy of Ruelene. Amer.J.Vet.Res.21,410-415 (1960)

2. " On the ineffectiveness of Thiabendazole against the migrating stages of the swine kidney worm (Stephanurus dentatus) in rabbits. J.Parasit.47,Suppl.38 (1961)

3. Armour,J., Hart,L.A., Leet,R.P., Ross,J.G.: The anthelmintic efficiency of Bephenium hydroxynaphthoate against the prepatent stages of gastro-intestinal strongyles in nigerian zebu cattle. Vet.Rec.73,234-237 (1961)

4. Behrens,H. Untersuchungen über den Wurmbefall bei Schweinen und seine Behandlung mit Piperazinadipate. Dtsch.tierärztl.Wschr.64,382-384 (1957)

5. Brody,G., Wuest,E.C.: Activity of Dithiazanine jodide administered in feed against larval infections of Ascaris suum in young pigs. J.Parasit.46,Suppl.9 (1960)

6. Broome,A.W.J. Preliminary observations on the mode of action of Methyridine. Vet.Rec.73,168 (1961)

7. Broome,A.W.J., Greenhalgh,N.: A new anthelmintic with unusual properties. Nature 189,59-60 (1961)

8. Brown,F.G. Field trials comparing the anthelmintic effect of Ruelene (4-tert-butyl-2-chlorophenylmethyl methylphosphoramidate) with that of Phenothiazine on lambs. Vet.Rec.74,524-526 (1962)

9. Brown,F.G., Ripper,W.E.: Die Bekämpfung der Dasselfliege des Rindes mit den systemischen Insektiziden Etrolene und Ruelene in England 1958-59 und 1959-60. in:Verhandlungen des 11.Internationalen Entomologen Kongresses Universität Wien 16. August 1960 BandI und III

10. Brown,H.W., Chen,K.F.: The effect of Piperazine-HCl on migrating larvae of Ascaris suum Goeze,1782. Amer.J.Vet.Res.16,613-616 (1955)

11. Bugge,G. Trichinen im Darm Arch.wiss.prakt.Tierhk.68,24-32 (1935)

12. Christenson,R.O.: Sex ratio of adult trichinae. Science 60,259 (1927)

13. Cost,A. Diagnostische Methoden bei der Trichinose mit besonderer Berücksichtigung der künstlichen Verdauung. Gießen Vet.- med.Diss.1951

14. Cuckler,A.C. Thiabendazole,a new broad spectrum anthelmintic. J.Parasit.47,Suppl. 36 (1961)

15. Dickel,G.H. Die Wirkung des Phosphorsäureesterpräparates"Neguvon"Bayer unter Praemedikation der Antidote"PAM"Bayer und Atropin auf experimentelle Trichinose bei Läusen. Gießen Vet.- med.Diss.1961

16. Doerr,R., Menzi,C.: Studien über den Mechanismus der Trichinelleninfektion,8.Mitteilung:Vergleichende Untersuchungen über die Empfänglichkeit der Ratte und des Meerschweinchens für Infektionen per os. Zbl.Bakt.Abt.1 Orig.128,177-185 (1933)

17. Douglas,J.R., Baker,N.F.: Ruelene,an organic phosphate, as an anthelmintic in sheep. J.Amer.Vet.Med.Ass.135,567-569 (1959)

18. Drudge,J.H., Haws,D.A., Rust,J.W., Lyons,E.T., Leland,S.E.: Anthelmintic activity of four organic phosphates in cattle. Vet.Med.56,135-138 (1961)

19. Eckert,J., Stöber,M.: Behandlungsversuche beim Trichostrongylidenbefall des Rindes durch Einspritzen neuerer Anthelminthika in den Labmagen. Dtsch.tierärztl.Wschr.69,14-20 (1962)

20. Egerton,J.R. The effect of Thiabendazole upon Ascaris and Stephanurus infections. J.Parasit.47,Suppl. 37 (1961)

21. Enigk,K., Eckert,J.: Die Wirkung von"Ruelene"auf Magen-Darmstrongylidenbefall des Schafes und Rindes. Zbl.Vet.med.9,165-184 (1962)

22. Falinski,S. Beitrag zur Diagnose der Trichinose nach der Methode von Stäubli. Przegl.Weter.53,422-440 (1938)

23. Fülleborn,F. Über die Durchlässigkeit der Blutkapillaren für Nematodenlarven. Beih.Arch.Schiffs-Tropenhyg.29,1-100(1925)

24. Galvin,T.J., Turk,R.D., Bell,R.R.: Anthelmintics for ruminants.1.Studies on the toxicity and efficacy of Bayer 21/199 as an anthelmintic. Amer.J.Vet.Res.21,1054-1057 (1960)

25. Gibson,T.E. Controlled tests with three organic phosphorus compounds as anthelmintics against Haemonchus contortus in sheep. Vet.Rec.73,230-231 (1961)

26. Gracey,J.F., Kerr,J.A.M.: Some observations on the action of Methyridine in lambs. Vet.Rec.73,171-172 (1961)

27. Groves,T.W. A summary of anthelmintic and toxicity results from field trials with Methyridine. Vet. Rec.73,196-201 (1961)

28. Guerrero,L., Holguin,J., Botero,D.: The use of Dithiazine as a mass treatment for intestinal helminthiasis. Amer.J.Trop.Med.Hyg.9,37-38 (1960)

29. Hamilton,J. Some observations on the use of Methyridine in the field. Vet.Rec.73,169-170 (1961)

30. Hemmert-Halswick,: Trichinen in der Muskulatur. Arch.wiss.prak.Tierhk.68,33-41 (1939)

31. Herlich,H.,Porter,D.A.,Isenstein,R.S.: Anthelmintic activity of Ruelene administered to cattle orally and topically. Vet.Med.56,219-221 (1961)

32. Höppli,R. Die durch Ascaris-Larven bei experimenteller Infektion im Tierkörper bewirkten anatomischen Veränderungen. Virchows Arch.path.Anat.244,159-182(1923)

33. Kantor,S., Levine,N.D., Taylor,G.D.: Screening tests of Carbamates and related compounds against horse strongyle larvae in vitro. Amer.J.Vet.Res.20,300-303 (1959)

34. Kathe,J., Peters,F.: Über Trichinose und ihren Nachweis unter besonderer Berücksichtigung der immunbiologischen Verfahren. Zschr.Immunit.forsch.103,1-25 (1943)

35. Kelley,G.W., Olsen,L.S.: The effect of Hygromycin B on the migrating larvae of Ascaris suum. J.Amer.Vet.Med.Ass.134,279-281 (1959)

36. Kelley,G.W., Marsh,C.L.: Lack of larvacidal action of Ronnel and Bayer 21/199 against migrating Ascaris suum in baby pigs. Amer.J.Vet.Res.21,109-110 (1960)

37. Kotlán,A. Helminthologie Verlag der ungarischen Akademie der Wissenschaften Budapest 1960

38. Kuźmicki,R. Studies on the action of Cortisone administered with Dithiazine or with Piperazine adipate on the course of the invasion with Trichinella spiralis (Owen 1835) in white mice. Wiad.Parazyt.8,81-96 (1962)

39. Landram,J.F., Shaver,R.J.: Anthelmintic activity of an organic phosphate in cattle and sheep. Amer.J.Vet.Res.22,893-898 (1961)

40. Levin,A.J. Recovery of Trichinella spiralis larvae in early stages of infection. J.Parasit.27,107-113 (1941)

41. Levine,N.D., Kleckner,M.D., Ivens,V., Sonder,J.K.: Nematocidal screening tests of organic phosphorus,Nitrofuran,Cadmium and other compounds against horse strongyle larvae in vitro. Amer.J.Vet.Res.17,117 (1956)

42. Levine,N.D., Kantor,S., Taylor,G.: Nematocidal activity of some organic phosphorus compounds against horse strongyle larvae in vitro. Amer.J.Vet.Res.19,299-303 (1958)

43. Macrae,R.R. A clinical evaluation of Methyridine in normal veterinary practice. Vet.Rec.73,193-195 (1961)

44. Matoff,K. Weitere Untersuchungen über Muskeltrichinellose erzeugt durch Aufnahme von Darmtrichinellen. Zschr.Parasitenk.20,470-476 (1961)

45. Oliver-Gonzáles,J., Hewitt,R.J.: Treatment of experimental intestinal Trichinosis with 1-Diethylcarbamyl-4-Methylpiperazine hydrochloride (Hetrazan). Proc.Soc.Exper.Biol.Med.66,254-255(1947)

46. Radeleff,R.D. Problems associated with the use of the newer insecticides for liverstock pests. J.Amer.Vet.Med.Ass.136,529-537 (1960)

47. Rommel,J.M. Die experimentelle Infektion des Meerschweinchens mit Haustierparasiten. München,Vet.-med.Diss.1961

48. Roth,H. On the localisation of adult Trichinae in the intestine. J.Parasit.24,225-231 (1938)

49. " Experimental studies on the course of trichinainfection in guinea pigs . II.Natural susceptibility of the guinea pig to experimental trichina infection. Amer.J.Hyg.29,89-104 (1939)

50.Schacher,J.F. A contribution to the live history and larval morphology of Toxocara canis. J.Parasit.43,599-610 (1957)

51. Schmid,F. Die Diagnose der Trichinose beim Menschen. Zschr.Fleisch-Milchhyg.51,113-116(1941)

52. Schoop,G., Lamina,T.: Über die vermizide Wirkung von Meguvon auf Trichinella spiralis in experimentell infizierten Mäusen. Thefte.prakt.Tierhk.11,167-171 (1959)

53. Schwartz,B. Freedom from viable trichinae of Frankfurters prepared under federal meat inspection.
Proc.Helm.Soc.Wash.6,35-37 (1939)

54. Smirnow,G.G. Über die Wirkung der Anthelminthika auf die Wanderung der Ascaridenlarven. Experimentelle Untersuchungen.
Zschr.Parasitenk.3,173-184 (1930/31)

55. Sprent,J.F.A. On the migratory behavior of the larvae of various ascaris species in white mice.I.Distribution of larvae in tissues.
J.Infect.Dis.90,165-176 (1952)

56. Swarbrick,O. Intraperitoneal medication of Methyridine in cattle,pigs and mink.
Vet.Rec.73,1078-1079 (1961)

57. Thorpe,E. Pathological effects of the administration of Methyridine to rats,sheep and cattle.
J.comp.path.72,29-32 (1962)

58. Timmermann,J.A., Turner,H.F., Arthur,B.W.: Anthelmintic activity and metabolism of Ruelene administered to sheep.
J.Parasit.47,Suppl.38 (1961)

59. Walley,J.K. Methyridine - a new anthelmintic for sheep and cattle.
Vet.Rec.73,159-167 (1961)

60. Warda,L. Dzialanie niektorych preparatow Piperazynowych na jelitowe postacie wlosni (Trichinella spiralis)
Wiad.Parazyt.5,299-306 (1959)

61. Watt,J.A., Nicolson,T.B., Mackod,M.S.M.: 0,0 dimethyl 2,2,2 trichloro 1-hydroxymethyl phosphonate,4-tertbutyl-2-chlorophenyl methyl methylphosphoramidate and 2-(B-methyoxyethyl pyridine) in bovine ostertagiosis.
Vet.Rec.73,567-572 (1961)

62. Weidenbach,C.P., Radeleff,R.D., Buck,W.B.: Toxicologic studies of Ruelene.
J.Amer.Vet.Med.Ass.140,460-463 (1962)

63. Wenderoth,H. Über die Schäden des Kreislaufapparates bei Trichinose.
Zsch..il.A.7,187-[illegible]1 (1942)

64. Young,J. Observations on the use of Methyridine as an anthelmintic in practice.
Vet.Rec.73,192-193 (1961)

Lebenslauf

Am 30. November 1937 wurde ich, Brigitte Janitschke geb. Zöllner, als Tochter des Friseurmeisters Heinz Zöllner und seiner Ehefrau Gertrud Zöllner geb. Petschke in Neukirch/Lausitz geboren.

Von 1943 bis 1951 besuchte ich die Grundschule in Neukirch/Lausitz und von 1951 bis 1955 die Goethe-Oberschule in Bischofswerda, in der ich auch das Abitur ablegte. Nach dem Abschluß des Sonderlehrganges für Ost-Abiturienten an der Fichtenberg-Schule in Berlin-Steglitz begann ich im Winter 1956/57 an der Freien Universität Berlin mit dem Studium der Veterinärmedizin. Dort bestand ich im Sommersemester 1958 die tierärztliche Vorprüfung. Vom Sommer 1959 bis zum Sommer 1960 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München die gleiche Fachrichtung. Zum Sommersemester 1960 setzte ich das Studium an der Freien Universität Berlin fort und bestand im Dezember 1961 das Staatsexamen. Seit Januar 1962 leiste ich die vorgeschriebene Praktikantenzeit an der Klinik für Pferdekrankheiten und an der Klinik für Klauentiere der Freien Universität ab.